

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ONCOTHERAPIE DES TUMEURS MALIGNES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 21 Décembre 1933

par

CAILLOT ABEL

né le 2 Février 1909 à Annecy (Haute-Savoie)

JURY

MM. POUJOL , <i>Professeur d'Anatomie-pathologique</i>	Président
PINOY , <i>Professeur de Microbiologie et Cryptogamie.</i> .	Juges
DUBOUCHER , <i>Agrégé (Chirurgie)</i>	
MONTPELLIER , <i>Agrégé (Anatomie-Pathologique)</i> . . .	

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ONCOTHERAPIE DES TUMEURS MALIGNES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 21 Décembre 1933

par

CAILLOT ABEL

né le 2 Février 1909 à Annecy (Haute-Savoie)

JURY

MM. <i>POUJOL, Professeur d'Anatomie-pathologique</i>	Président
<i>PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie.</i> .	} Juges
<i>DUBOUCHER, Agrégé (Chirurgie)</i>	
<i>MONTPELLIER, Agrégé (Anatomie-Pathologique)</i> ...	

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN.	}	MM. LEBLANC (☞. ☞. I. ☞)
DOYEN HONORAIRE.		HERAIL (☞. I. ☞)
ASSESEUR.		GILLOT (I. ☞)

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique.	CANGE (☞. I. ☞)
Clinique médicale et hygiène infantile.	GILLOT (I. ☞)
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.	RAYNAUD (☞. ☞. I. ☞)
Clinique chirurgicale.	COSTANTINI (☞.)
Clinique obstétricale et puériculture du pre- mier âge.	LAFFONT (☞. ☞. I. ☞)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.	LOMBARD (☞. ☞. I. ☞)
Clinique médicale.	AUBRY (☞. ☞. I. ☞)
Histologie et Embryologie.	WEBER (☞. ☞. I. ☞)
Anatomie pathologique.	POUJOL (I. ☞)
Chimie biologique et médicale.	MAILLARD (☞. I. ☞)
Hygiène, hydrologie et climatologie.	N...
Physiologie.	TOURNADE (O. ☞. ☞. I. ☞)
Pharmacie.	MUSO (I. ☞)
Médecine légale.	GIRAUD (☞. ☞. I. ☞)
Anatomie.	LEBLANC (☞. ☞. I. ☞)
Microbiologie et cryptogamie.	PINOY (☞. I. ☞)
Physique médicale.	PORTES (☞. ☞. I. ☞)
Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire.	CABANES (☞. ☞. I. ☞)
Parasitologie et zoologie médicale.	SENEVET (☞. I. ☞)
Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie.	WUNSCHENDORFF (I. ☞)
Botanique et matière médicale.	FOURMENT (A. ☞. O.O. ☞)
Pathologie générale et pathologie médicale.	POROT (I. ☞)
Thérapeutique.	LEBON (☞. ☞. A. ☞)

PROFESSEUR SANS CHAIRE

COURRIER (☞) Agrégé.	Histologie.
---------------------------	-------------

PROFESSEURS HONORAIRES

ARGAUD (☞. I. ☞)	HERAIL (☞. I. ☞)
------------------	------------------

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-fem- mes.	MM. FUSTER (☞. I. ☞)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	ABOULKER (☞. ☞.)

AGRÉGÉS

Chirurgie.	}	DUBOUCHER (I. ☞)
		FERRARI (I. ☞)
		MOGGI (I. ☞)
Médecine.		BENHAMOU
Physiologie.		LACROIX
Anatomie.		N...
Chimie médicale.		RIBET (☞. A. ☞)
Obstétrique.		N...
Histoire naturelle pharmaceutique.		HOUEL (☞. ☞. A. ☞)
Anatomie pathologique.		N...
		MONTPELLIER

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie.	BATTEZ.
-------------------	---------

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



Je dédie cette thèse

A MON PERE
IN MEMORIAM

A MA MERE

En témoignage de mon infinie reconnaissance pour tous les sacrifices qu'elle s'est imposée pour moi, et de ma profonde tendresse.

A MA FEMME

Dont l'amour m'a soutenu dans mon travail.

A MA SŒUR ET A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE LA FACULTE
ET DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE
MILITAIRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR POUJOL

Professeur agrégé d'anatomie pathologique

*Nous lui sommes reconnaissants
du grand honneur qu'il nous a fait
en acceptant de présider notre
thèse.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES MAITRES ET JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR PINOY

Professeur agrégé de microbiologie et de cryptogamie

Légion d'Honneur

*Nous lui devons le goût de la
microbiologie.*

MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOUCHER

Professeur agrégé de chirurgie

*Il nous a honoré de sa bienveil-
lance.*

MONSIEUR LE DOCTEUR MONTPELLIER

Professeur agrégé d'anatomie pathologique

*Il nous a inspiré le sujet de ce
travail et nous a guidé pas à pas
avec une bienveillance et une bon-
ne humeur dont nous tenons à le
remercier encore.*

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES

J'exprime toute ma gratitude à

MONSIEUR LE DOCTEUR CHIAPPONI

MADAME et MONSIEUR BARTOLI

Qui n'ont pas cessé de nous prodiguer une aide précieuse et dévouée.

Introduction

« Une patiente médecine saura peut-être dénouer demain avec douceur, ce nœud gordien que les chirurgiens coupent aujourd'hui. »

(OCTAVE BÉLIARD.)

L'exérèse chirurgicale du cancer malgré les perfectionnements des techniques opératoires actuelles ne saurait être considérée comme autre chose qu'un pis aller thérapeutique.

Si elle détruit le cancer dans la mesure du possible, s'oppose-t-elle vraiment au processus cancéreux ? *Elle vise plus à détruire qu'à guérir.*

Enfin, il faut se rappeler que seulement un tiers des cancéreux qui consultent un médecin se trouve en état d'opérabilité ; chez un tiers au maximum de ceux-ci, on peut espérer obtenir par l'exérèse chirurgicale une guérison permanente, ce qui veut dire que de l'ensemble des cancéreux, la chirurgie ne peut guérir qu'environ 1/10^e. Donc 90 % environ des cancéreux ont besoin d'un traitement autre que la chirurgie. (Professeur FERSELL).

Certes, les agents physiques sont venus prêter main-forte à la chirurgie, mais une bonne part des critiques que l'on adresse à celle-ci peuvent être dirigées contre ceux-là. Et en définitive, ce n'est pas méconnaître le louable effort de ceux qui sont contraints de se limiter à ces méthodes thérapeutiques que de leur appliquer le mot du Professeur PORTMANN « Méthodes moyenageuses ».



A en juger sur les acquisitions de la thérapeutique moderne, il semble que le cancer dans son inexorable fatalité doive rester, dans de nombreux cas, au-dessus des ressources de la médecine. Aucune question médicale, il est vrai, ne se présente avec une pareille complexité. L'histoire du cancer en ces dernières années nous révèle un monde de faits nouveaux. Les progrès des investigations micro-physiques et micro-chimiques nous ont montré la cellule en proie à de nombreuses et complexes influences d'ordre physicochimique, qui ont incité de nombreux auteurs à rechercher la cause du cancer dans des facteurs de cet ordre. Mais les nombreuses théories pathogéniques proposées sont encore du domaine de l'hypothèse et sont restées au point de vue thérapeutique pratiquement infécondes.

Il nous semble qu'il faut, en matière de cancérologie, comme dans tous les domaines de la pathologie, s'appliquer autour des explications les plus simples. La multiplicité même des facteurs pathogéniques impose, croyons-nous, la reconnaissance d'un « principe unique dissimulé sous cette multiplicité d'agents. » (PÉTROV.)



Au lieu d'errer dans le chaos de ces hypothèses, dont beaucoup d'ailleurs ne s'inspirent pas seulement des constatations microscopiques, ne perdons pas de vue certains faits essentiels accessibles à tout observateur. Maurice RENAUD dans un ouvrage récent fait remarquer, avec raison, que la clinique du cancer a été souvent négligée. Les documents se rapportant à son évolution et à sa durée sont rares. Pourtant la vraie figure d'une maladie ne se révèle qu'au cours de sa complète évolution et « la minutie des recherches actuelles sur la pathogénie du cancer ne compense pas la pauvreté des descriptions d'ensemble ».

Laissons donc de côté les processus intimes de la cancérisation. Mieux vaut embrasser un petit nombre de connaissances précises que de s'embarasser de notions confuses et, actuellement encore, purement hypothétiques.



Nous sommes revenus aux sources de l'observation. Trois faits d'observations cliniques ont retenu particulièrement notre attention.

1° *Ne fait pas de cancer qui veut.* On sait en particulier le rôle de l'hérédité dans l'apparition du cancer. Sa fréquence est très discutée; mais là n'est pas la question de ce point de vue; il suffit que ce rôle soit démontré. L'observation de P. BROCA (seize cas de mort par cancer dans une même famille) constitue certainement une preuve suffisante. On cite également partout l'exemple de la famille de Bonaparte où Napoléon I^{er}, son père, son frère Lu-

cien et deux de ses sœurs, Pauline et Caroline, seraient morts de cancer de l'estomac. La clinique nous confirme tous les jours ces faits.

Quelle en est l'explication la plus simple ?

BOURGEOIS, dès 1861, s'exprimait ainsi : « Il existe une disposition antérieure constitutionnelle qui donne lieu au cancer et sans laquelle les causes extérieures, soit locales, soit générales, ne peuvent jamais produire la maladie. » Inversement donc, il y aurait une immunité constitutionnelle vis-à-vis du cancer. *Pourquoi n'existerait-il pas une immunité acquise artificiellement ?*

Expérimentalement le rôle du terrain est indéniable; il est apparu dès les premières recherches sur les greffes cancéreuses. Les modifications du terrain susceptibles de favoriser ou d'empêcher le développement du transplant ont conduit à l'intéressante question de l'immunité tumorale. ROUSSY a vu qu'une même cause cancérogène, (le goudron) agissant dans des conditions identiques ne provoque pas les mêmes effets dans le même temps. Au 240^e jour, un certain nombre de souris présentent des tumeurs malignes : 23 sur 60. D'autres des tumeurs bénignes : 16. D'autres des tumeurs qui ont regressé et disparu : 7. D'autres sont absolument réfractaires : 6. FIBIGER a noté cette variabilité des résultats pour le cancer spiroptérien du rat. CARREL a montré que le sérum sanguin normal avait un pouvoir inhibiteur sur le développement des tissus in vitro.

Si l'on injecte avant de tenter une greffe de cancer à l'animal en expérience un broyat de rate ou mieux d'embryon ou de cancer irradié, la greffe ne réussit pas. *Il y a donc possibilité de créer artificiellement une immunité anticancéreuse* (CONTAMIN,

CHAMBERS, SCOTT et RUSS). La possibilité d'obtenir un sérum anticancéreux dont l'efficacité est de courte durée, mais indéniable, a d'ailleurs été démontrée par RICHET et HÉRICOURT en 1895, par JENSEN, confirmée par BASHFORD, EHRLICH, MICHAELIS, etc... GAYLORD, CLOWES et BAESLACK ont constaté que le sérum de souris qui ont spontanément guéri d'une tumeur, détermine chez d'autres souris greffées avec la même tumeur la regression du cancer inoculé.

En définitive, on revient, à l'heure actuelle, à l'antique diathèse cancéreuse qui affirme la valeur profonde des observations cliniques (FORGUE). De nombreux travaux ont été entrepris dans ce sens et SLOSSE et REDING ont pensé dresser récemment le bilan des altérations humorales du terrain cancéreux.

2° *Certains cancers guérissent spontanément.* C'est une idée qui, à priori, nous choque et nous semble fausse. Dans une pareille affirmation, il faut se montrer prudent. Cependant, la littérature médicale produit quelques observations, rares à la vérité, de cancers guéris spontanément, émanant d'auteurs dont l'autorité n'est pas discutable. Tels les faits anciens rapportés par KAPOSI (1901), PETIT et MOUCHET (1905), SAMPSON HANDLEY (1909), BAUM (1911), THEILHABER (1912), DE PACE (1912), BRËCKAERT (1913), RIBBERT, GIDEAU-WELLS. Plus récemment, William BOYD (1921) a cité trois cas de guérison dont un très suggestif : il s'agit d'une observation de Pearce Gould. Chez une femme de 40 ans, après une opération radicale de squirrhe du sein (1890) dont le diagnostic avait été vérifié par l'examen histologique, de nombreuses métastases s'étaient

produites dans les os avec fractures spontanées des deux humérus. Au bout de quatre mois les fractures se consolidèrent, les forces revinrent, et la malade put finalement quitter l'hôpital après avoir repris la possibilité de marcher (1896). En 1906, l'état général de la cancéreuse était excellent. CASPER, en 1927, cite deux cas de tumeurs vésicales ayant guéri spontanément, FLECH un cas d'épithélioma de l'ovaire compliqué de métastases viscérales, MARTIN un épithélioma baso-cellulaire diagnostiqué histologiquement, guéri après un érysipèle, COLEY, un cas de cancer de la vulve dont la guérison se maintient depuis cinq ans, AVRAMOVICI un cas de cancer de la lèvre, BONNEAU, en 1931, relate un cas de guérison du cancer du sein. Il se souvient d'une vieille cultivatrice porteuse d'un cancer exhubérant du sein qu'elle venait de temps en temps montrer à Saint-Louis, puis à Boucicaut, sans jamais accepter son exérèse. Peu à peu le squirrhe devint de plus en plus atrophique, des masses sphacelées sèches tombèrent et, avec les années, il ne resta plus qu'un tissu rétracté, exclu de l'organisme. J. THOMAS cite le cas d'une femme opérée d'un carcinome du sein et ayant présenté treize mois plus tard une récurrence inopérable avec pleurésie hémorragique bilatérale. Alors qu'on la croyait perdue, l'épanchement commença se résorber, en même temps que fondaient les tumeurs métastatiques. Bref la malade guérit. On peut imaginer que dans ce cas, la guérison doit être attribuée à l'action de substances spécifiques contenues dans le liquide résorbé. A l'appui de cette théorie on peut citer les faits suivants: M. Guilbert, en 1931, a montré que si, après irradiation d'un cancer de la plèvre ou du péritoine avec épanchement, on injecte sous la peau le liquide de l'épanchement

en petite quantité et après les précautions d'usage, celui-ci se résorbe et la récurrence de l'épanchement ne se manifeste que lors d'une récurrence du cancer.

J. MONTPELLIER et BOUQUET ont insisté, récemment, sur certains faits cliniques en faveur d'une régression spontanée des tumeurs. On a observé dans quelques cas d'ailleurs exceptionnels, rassemblés par MAYER, des épithéliomas des os en apparence primitifs qu'on expliquait, faute de mieux, par la théorie de CONHEIM. Cette conception génétique doit être à juste titre actuellement abandonnée. Ces épithéliomas des os sont en réalité des métastases osseuses d'un cancer primitif que l'examen le plus attentif n'arrive pas à mettre en évidence. Et les auteurs de conclure :

« Au reste, nous vivons peut-être trop sur le dogme de l'évolution nécessairement fatale du cancer abandonné à lui-même et certains de ces épithéliomas osseux d'apparence primitive ne sont-ils pas des métastases de tumeurs primitives désormais guéries ?

3° On a vu des *guérisons inespérées après ablation incomplète* et illogique au point de vue chirurgical de vieilles tumeurs. (J. L. FAURE). Les dermatologistes connaissent bien les guérisons d'épithéliomas cutanés après biopsies partielles. HESS en 1913, observa la guérison d'un cancer utérin après curetage explorateur. William BOYD, en 1921, rapporte que l'ablation d'un chorio-épithéliome a pu faire disparaître des métastases pulmonaires. LAURENCE, en 1931, a rapporté un cas de cancer du rectum enlevé par une opération très limitée, sans qu'il y ait trace de récurrence après 18 mois.

Dans ces cas, il semble que la « natura sola médi-

catrux », soulagée dans sa tâche, ait pu triompher du mal plus aisément.

Ces faits sont à rapprocher des observations de Simone LABORDE et CUEL dans lesquels une irradiation partielle de la tumeur a entraîné la régression complète du néoplasme (sarcome), soit qu'il s'agisse de mortification du néoplasme par ses propres déchets, soit qu'il s'agisse plus vraisemblablement d'un réveil des réactions défensives organiques.

DARRIER par électrolyse de noevocarcinomes a obtenu des régressions partielles et même totales de métastases qui n'étaient soumises à aucun traitement local.



Notons encore en faveur d'une immunité anticancéreuse, les travaux classiques de JENSEN, 1903, puis de BASHFORD et MURRAY, 1906, de HEGUCHI, en 1912, de FIBIGER, 1927, et de beaucoup d'autres. Nous savons depuis que les souris, une fois guéries de leur tumeur, gagnent une immunité durable et restent réfractaires à l'inoculation d'une seconde tumeur.



Tout se passe donc comme s'il établissait, dans quelques cas, à l'encontre de l'opinion généralement admise, une immunité anticancéreuse lente et progressive. L'étiologie infectieuse du cancer vient alors naturellement à l'esprit. Nous ne croyons pas trop nous avancer en écrivant que cette théorie, après une éclipse, connaît actuellement un regain de faveur après les travaux récents, notamment de DUSTIN (1923), de GYE et BARNARD et de BLUMENTHAL

(1925). Or, si nous l'admettons, le problème du cancer devient un problème biologique. *La thérapeutique rationnelle du cancer devient alors une thérapeutique biologique.*

Réussir à créer artificiellement une immunité anticancéreuse serait résoudre du même coup le problème thérapeutique du cancer (ROUSSY). Certes l'emploi des forces défensives de l'individu a été tenté dès *Hipocrate*. On sait ce que l'ère pasteurienne a pu ajouter à ces forces naturelles par la séro et la vaccinothérapie des états infectieux. Mais cette thérapeutique appliquée au cancer en est encore à ses premiers essais. Bien peu d'auteurs se sont engagés dans cette voie; moins nombreux encore sont ceux qui ont poursuivi inlassablement leurs premières tentative, à tel point que ces efforts, quelques promesses qu'ils offrent, restent à peu près ignorés de la masse du corps médical. C'est la raison pour laquelle il nous a paru utile de brasser cette question. Nous l'avons fait avec d'autant plus de joie que c'était là pour nous l'occasion de nous intéresser aux premiers travaux qui ont été poursuivis dans ce domaine en Afrique du Nord, nous voulons parler des recherches du Professeur MONTPELLIER, du Docteur CHIAPPONI et de leurs collaborateurs, à l'aide d'extraits préparés par BARTOLI.

PLAN

INTRODUCTION.

CHAPITRE I. — HISTORIQUE.

Essais d'oncothérapie sur l'homme.

Essais d'oncothérapie sur l'animal (Résumé).

CHAPITRE II. — ETUDE SYNTHETIQUE DES TRAVAUX PRECEDENTS.

Technique de préparation des extraits.

Idées directrices qui ont présidé à leur préparation.

Résultats obtenus.

CHAPITRE III. — ESSAIS D'ONCOTHERAPIE AVEC LES EXTRAITS BARTOLI (B. M. C.)

Observations.

Technique de préparation.

Posologie et mode d'emploi.

Résultats obtenus.

CHAPITRE IV. — INDICATIONS ACTUELLES DE L'ONCOTHERAPIE.

CHAPITRE V. — AVENIR DE L'ONCOTHERAPIE.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

CHAPITRE PREMIER

Historique

I. — ONCOTHERAPIE CHEZ L'HOMME

« Dans l'ancienne pharmacopée, les produits animaux étaient en grand honneur et, vers 1904 seulement, ils devaient disparaître officiellement, de la thériaque qui contenait parmi ses multiples ingrédients de la poudre de peau de vipère. Quelques produits humains s'y trouvèrent même, en particulier, parmi les eaux distillées, celles de placenta d'accouchées. La poudre de crâne humain y figura aussi et l'emploi de la graisse humaine dans la confection du baume de NERVAL ne devait cesser qu'en 1748, c'est-à-dire l'année même où paraissait l'« Esprit des lois. »

« Mais il faut attendre, semble-t-il, les conceptions homéopathiques pour voir les produits pathologiques humains servir de façon systématisée à combattre les maux qu'ils provoquent. Cela, peut-être, sous l'influence de l'usage génial bien qu'empirique du « cow-pox » par JENNER.

« Sous le nom générique de Nosodes, en effet, ces thérapeutes atténuent par dilution (6, 12, 30, 100, 200, 500, 1.000) *des fragments de tumeurs cancéreuses qui constituent des préparations ap-*

« *pelées cancérinum ou carcinominum*. Elles rentrent dans le cadre de l'isopathie lorsque la matière première provient du malade lui-même. Ils utilisent aussi dans certains cas, sous le vocable « *micrococcinum* la culture de DOYEN, ou d'*oscillo-coccus*, la culture du Docteur ROY. » (CUIVIER et CARRÈRE.)

L'idée du traitement du cancer par les extraits de tumeur n'est donc pas une trouvaille récente.

Le 17 juin 1895, Paul GIBIER demandait l'ouverture d'un pli cacheté, déposé en novembre 1893, à l'Académie des Sciences. Le pli contenait une note dans laquelle l'auteur proposait d'inoculer à un animal le jus d'une tumeur et de se servir du sang ou du sérum de cet animal pour en pratiquer des injections aux cancéreux. L'auteur a traité ainsi deux malades et il note des changements remarquables produits par ce traitement, dans les tumeurs. Un homme âgé de 50 ans, atteint d'une tumeur pharyngienne reconnue cancéreuse, ne pouvait presque plus déglutir et difficilement respirer. Or, dès les premières injections la tumeur se ramollit, de sorte que la déglutition et la respiration devinrent plus faciles.

Le 29 Avril 1895, MAREY présente à l'Académie des Sciences une première communication de J. HÉRICOURT et RICHET, sur le traitement d'un cas de sarcome par la sérothérapie. Un ostéosarcome de la jambe fut extirpé par RECLUS, broyé, puis additionné d'un peu d'eau ; le liquide filtré sur toile fine fut injecté à trois animaux (un âne et deux chiens). Six, sept et douze jours après, le sang de ces animaux fut recueilli et permit de préparer un sérum qui servit aux injections. Les auteurs ont pu, grâce à l'obli-

geance de P. RECLUS et F. TERRIER, étudier les effets de la sérothérapie sur 50 malades, auxquels il faut ajouter ceux de SALVATI et GAETANO (Italie).

Toutes les observations sont concordantes :

1° Les douleurs diminuent, parfois dès la première injection.

2° Les ulcérations s'améliorent et prennent l'aspect de bourgeons granuleux normaux. Dans quelques cas, la cicatrisation a été presque complète ; la tendance aux hémorragies s'amende rapidement.

3° Les tumeurs diminuent de volume.

4° L'évolution de la maladie est retardée.

5° L'état général s'améliore de façon telle que les malades auxquels les médecins n'accorderaient plus que quelques jours de vie, ont pu survivre deux, trois mois et même davantage.

Par contre, pour quelques cas peu nombreux, aucune amélioration ne fut notée.

Ce tableau clinique est exact dans les 4/5^e des cas.

Malheureusement, cette amélioration ne va pas jusqu'à la guérison. Une accoutumance, au bout de un à deux mois, s'établit et l'état du malade finit par revenir à son point de départ. Toutefois, les auteurs peuvent affirmer qu'aucun autre traitement médical n'est capable de produire des effets qui se rapprochent autant de la guérison complète.

Bien que nous n'ayons pas pour but d'étudier la sérothérapie du cancer, nous avons tenu à rapporter ces premières tentatives d'une thérapeutique biologique.

« Le fait seul d'avoir pu, par des moyens exclusivement biologiques, influencer temporairement

l'évolution néoplasique apparaît comme capital. » (CUVIER et CARRÈRE).

En 1902, LEYDEN et BLUMENTHAL, ayant guéri une tumeur du rectum du chien en injectant à cet animal une bouillie de cancer canin, proposent les premiers une vaccinothérapie du cancer.

Ils tentent de soigner trois cancéreux par injections sous-cutanées de la sérosité recueillie après trituration et expression des tumeurs fraîches. Les résultats ne furent ni favorables, ni persuasifs. La méthode fut abandonnée et même condamnée par BLUMENTHAL lui-même en 1913.

A la même époque, ADAMKIEWICKS, de Vienne, injecte par voie sous-cutanée un extrait de tumeur contenant, pensait l'auteur, une toxine, la cancroïne.

En 1909, COCA et GILMAN se basant sur une coutume populaire des Philippines qui consiste à traiter les cancers en plaçant sous la peau un fragment de tumeur destiné à empêcher les récidives, pratiquèrent une seule injection d'un extrait frais de tumeur. Ils obtinrent des résultats tellement incertains qu'après leur travail de 1909, ils n'ont plus rien écrit sur la question.

BERTRAND, chez une femme qui présentait des récidives d'un cancer du sein, emploie des injections, à doses croissantes jusqu'à 1 et 2 cm³, de poudre desséchée de tissus carcinomateux, unie à des ferments glycolytiques.

En 1910, Pierre DELBET injecte, en deux ou trois fois, une grande quantité, jusqu'à 15 et 20 cm³, d'un extrait frais ou plutôt d'une bouillie de néo broyé. A l'un d'eux, il a même inséré sous la peau la totalité de sa tumeur enlevée chirurgicalement. *Ces grosses quantités de tissu de tumeur* ont été résor-

bées sans provoquer de réaction favorable ou défavorable et *n'ont aucunement modifié l'évolution de la maladie*. Ces inoculations sont toutefois *dangereuses car elles sont parfois suivies de greffes au lieu d'injection*. DELBET attribue cet accident au broyage insuffisant des tumeurs par la presse de LATAPIE. Il abandonne ses tentatives.

ROVSING prépare une poudre néoplasique phénolisée qu'il laisse deux à trois jours à la glacière et qu'il soumet ensuite durant une heure à la température de 56°. Il obtient des résultats favorables dans des cas de sarcomes inopérables ou récidivants, mais non dans les épithéliomas.

CAAN se sert de tumeurs réduites en purée et chauffées à 60°, pendant une demi-heure.

MULLER emploie des autolysats de 48 heures, obtenus en présence de glycérine.

En 1911, COCA communique les résultats de ses nombreuses tentatives faites avec une injection unique sous-cutanée d'un autolysat néoplasique et condamne la méthode.

En 1912, GRAFF et RANZI obtiennent les mêmes résultats défavorables que DELBET.

GUILLOT et DAUFRESNE soumettent la substance néoplasique à 56° et y ajoutent du sérum d'animal traité par des injections de tissus néplasiques, de substances protéiques ou de sélénium.

En 1913, LEWIN traite un cancer avec un autolysat de cellules carcinomateuses.

NESFIELD ajouta du phénol à la tumeur broyée et chauffée au bain marie jusqu'à ébullition.

PINKUSS et KLONINGER se servirent d'autolysats de 37 à 48 heures tenus à l'étuve à 21°.

STAMMLER, dans un cas, se servit d'un autolysat de deux jours.

LUCKENBEIN prépara l'extrait selon LEWIN, c'est-à-dire conserva la suspension à la glacière pendant trois jours, filtra sur papier filtre et chauffa à 56° pendant une heure.

SEELIGMAN après avoir préparé de la poudre obtenue par raclage d'un carcinome de l'utérus, l'administra par la bouche à un certain nombre de cancéreux. Il obtint quelques améliorations, mais dans la plupart des cas, aucun résultat appréciable.

En 1914, SCHUBERT, avant de préparer les extraits, laisse les tumeurs dans l'alcool à 50° pendant vingt-quatre heures.

KEYSSER entreprit un traitement avec des autolysats de deux jours additionnés d'acide phénique, comme complément de l'acte opératoire, et dans le but de prévenir les récidives.

BERTRAND, CAAN, MULLER, GRAFF et RANZI, GUILLOT et DAUFRESNE, LEWIN, NESFIELD, PINKUSS et KLONINGER, STAMMLER, LUCKENBEIN, SCHUBERT, KEYSSER *n'obtinrent aucun résultat favorable.*

Cette même année, Pierre DELBET dans un essai sur la thérapeutique des cancers inopérables, condamne à nouveau la sérothérapie et la vaccinothérapie du cancer.

En 1915, BAUER, LATZEL et WESSELY employèrent des autolysats mieux préparés, c'est-à-dire sans addition de chloroforme qui nuit beaucoup à l'efficacité curative de ces produits, d'après CITELLI. Cependant, ils n'obtinrent pas de résultats.

Cette même année, CITELLI présente une première note sur la vaccinothérapie du cancer à l'Acadé-

mie des Sciences naturelles de Catane. (Nous résumons ses travaux plus loin.) En 1916, une deuxième note.

En 1917, M. J. DARRIER communique à l'Association Française pour l'étude du cancer, quelques résultats obtenus par CITELLI. Quatre cas de sarcome inopérables des fosses nasales et du rhino-pharynx, deux cas d'endothéliomes ont été traités avec des résultats favorables. Dans six cas de carcinomes inopérables, il n'y a eu aucune amélioration.

En 1919, CITELLI présente à l'Académie de Catane, une troisième note intitulée : « *Résultats dignes de considération pour la thérapeutique et la pathologie des tumeurs malignes obtenus sur l'homme avec une méthode personnelle d'autovaccinothérapie.* »

En 1920, CALICETTI signale un cas de guérison de tumeur maligne sarcomateuse, obtenue par injection sous-cutanée d'une suspension de tumeur fraîche préparée suivant la méthode de CITELLI.

Cette même année, BLUMENTHAL, après avoir expérimenté les extraits frais, puis un autolysat de trois jours dans l'eau chloroformée, n'a pas obtenu de meilleurs résultats. Il condamne donc les deux méthodes.

En 1921, GRADENIGO et BRUZZI signalent un cas de guérison de tumeur maligne sarcomateuse par la thérapeutique de CITELLI.

En 1922, CITELLI communique une quatrième note à l'Académie de Catane.

En 1923, J. THOMAS se sert de produits d'autolyses de tumeurs laissées plusieurs mois à l'étuve, autolysats additionnés de solution de Lugol ou diver-

sement modifiés. *Il a obtenu des résultats vraiment intéressants* : amélioration de l'état général de longue durée et même des régressions de tumeurs.

KELLOCK, CHAMBERS et RUSS ont essayé d'immuniser des cancéreux contre leurs propres cellules néoplasiques. La tumeur est extirpée, broyée à sec et irradiée à la dose de 2 rads, puis on réinjecte une quantité variant de 4 à 15 cm³, dans des poches sous-cutanées préalablement pratiquées dans la paroi abdominale (ces manipulations ne doivent pas se faire en plus de 2 heures). Cette thérapeutique a été appliquée dans douze cas de tumeur inopérable. Il y a eu cinq morts et sept survies de 6 à 15 mois.

Le nombre des cas et la durée de l'observation sont insuffisants pour permettre des conclusions définitives, mais il est certain qu'on obtient des résultats favorables et qu'avec des précautions on n'observe aucune réaction ni locale, ni générale.

En 1924, CITELLI écrit qu'il faut pratiquer la vaccinothérapie non seulement dans les cas jugés plus ou moins inopérables mais aussi dans le but de prévenir les récurrences des tumeurs opérables extirpées en entier.

FALCONI obtient une amélioration notable d'un carcinome de l'hypopharynx avec le traitement préconisé par CITELLI.

LUND, de Munich, obtint également des résultats éclatants, quoique non définitifs, avec le même traitement. Ces deux auteurs employèrent un vaccin bien moins efficace que celui employé par CITELLI à l'époque où celui-ci rapporte ces faits (1929).

En 1926, MORI publie un travail dans lequel il dit avoir préparé depuis longtemps des suspensions de carcinome du sein, sur lesquels il a fait agir de

l'alcool éthylique dans le but de détruire un virus spécifique hypothétique du cancer, ensuite l'éther pour extraire et éloigner les lipoïdes, qui présenteraient une action toxique et stimuleraient le développement des tumeurs. Il obtint des résultats favorables.

THOMAS, en 1927, note l'influence favorable de ses autolysats sur la douleur, l'état général, etc... Les tumeurs régressent. Ces résultats se maintiennent ainsi plusieurs mois. Pour un cancer de la langue, ils durent depuis seize mois, pour un cancer de l'estomac trois ans, pour des cancers cutanés depuis plusieurs années.

En fin d'année 1927, NICHOLSON rapporte les résultats qu'il a obtenus dans 17 cas de cancers inopérables, après extirpation plus ou moins incomplète de la tumeur. De ces 17 cas, 9 d'entre eux ont survécu de 1 an à 3 ans et demi. Dans deux autres cas, le mal étant trop étendu, il n'y eut pas d'extirpation, mais injection d'un vaccin préparé avec une tumeur histologiquement semblable.

Il n'observa aucune guérison, cependant dans plusieurs cas, il y eut amélioration de l'état général et des désordres.

CITELLI et MORI, pour la deuxième fois, publient des résultats favorables à la vaccinothérapie.

En 1928, KEYSER conclut que les tumeurs opérables doivent être opérées, mais que la vaccinothérapie suivant l'opération augmente les chances de guérison jusqu'à 90 %. Dans les cas inopérables et irradiés sans succès, avec métastases, on pourra obvier aux principaux symptômes : douleurs, hémorragies, écoulements fétides, etc.. Dans tous les cas, opérables ou non, le traitement ne doit pas

être exclusivement local, mais aussi général, principalement au moyen de sérum ou de vaccin.

Cette année, l'ensemble des travaux de CITELLI, très favorables à la vaccinothérapie est communiqué au Congrès International d'oto-rhino-laryngologie à Copenhague.

En 1929, MIODRAGOVITCH traite un cancer de l'utérus (épithélioma plano-cellulaire à l'examen histologique) par la méthode biologique de YOANNOVITCH qui consiste à faire des injections sous-cutanées de produits de désintégration de la tumeur même du malade, obtenus par des ferments digestifs. Dans ce cas, la malade a été traitée par des produits tirés d'un cancer du même type histologique. Au cours du traitement, il s'est produit une amélioration générale et surtout locale. La tumeur avait complètement disparu et la malade, trois ans après, ne présentait plus de trace de tissu néoplasique.

CITELLI, dans un article important, fait l'histoire des tentatives de tumorothérapie faites jusqu'à ce jour. Il rappelle que les extraits frais, employés pour les premiers essais, furent abandonnés pour les autolysats et condamnés après des essais décevants chez l'homme.

Lui-même, revient en 1915, *aux extraits frais de tumeur* et les améliore. Admettant une étiologie infectieuse du cancer, l'extrait n'est pour lui qu'un terme de passage dans le traitement du cancer ; il est employé par nécessité *à défaut du germe infectieux qui n'a pu encore être isolé*. En attendant, on doit s'efforcer de retirer le maximum de principes actifs immunisants contenus dans les tumeurs. Des perfectionnements ultérieurs dans la technique d'extraction permettent d'espérer des résultats meilleurs.

La préparation des extraits exige une assez grande quantité de tissus néoplasiques, au moins la moitié de la tumeur, souvent la totalité et divers appareils mécaniques dont la presse de Burkner. Actuellement, il prépare des extraits injectables par voie endoveineuse. *Il ne cherche pas à atténuer un virus hypothétique.*

Le traitement pour être efficace doit être complet, c'est-à-dire prolongé; il faut injecter de grosses doses de tissus broyés : 30 à 60 grs; il attribue deux échecs à la petite quantité de tumeur injectée, au besoin pour compléter le traitement, il faut injecter des vaccins obtenus à partir d'une tumeur semblable.

Il a observé fréquemment des *accidents anaphylactiques*; il est donc indiqué de surveiller le cœur et les reins du malade. En prenant des précautions (digitale, deux jours avant l'injection, chez les cardiaques) l'injection intraveineuse ne présente aucun danger; cependant, il faut que le malade puisse faire les frais de la réaction.

Les extraits frais employés par CITELLI ont à leur actif d'encourageants succès. Depuis 1924, avec des vaccins plus actifs, injectables par voie veineuse, sur 15 cas de tumeurs inopérables où, à l'exception de 5 cas, il eut fallu tenter une resection totale du maxillaire supérieur, il a obtenu onze guérisons qui promettent de devenir définitives. Si l'on excepte cinq cas, où le mal était trop avancé pour être curable, *le pourcentage des guérisons est vraiment impressionnant.*

Il n'a jamais vu d'aggravation rapide et grave comme cela se produit quelquefois au cours de traitements par le radium ou les rayons X.

La tumorothérapie est donc, dès à présent, indiquée :

1° dans les nombreux cas de cancers inopérables.

2° dans les cas opérables, car elle permet de pratiquer une opération conservatrice et non mutilante.

3° dans tous les cas opérables ou opérés afin de diminuer les chances de récidives.

En définitive, l'ensemble de ces travaux montre qu'on peut sauver avec sa thérapeutique, 15 à 20 % des malades. Il pense que *ce pourcentage peut être augmenté par des progrès techniques dans la préparation des extraits.*

Rappelons que pour CITELLI ce traitement ne représente pas la solution du problème thérapeutique du cancer, il indique la voie à suivre : l'isolement du germe des tumeurs malignes.

GROSS, sur 13 cas ayant subi une opération radicale, note que quatre ont récidivé au bout d'un an à un an et demi. Des résultats également mauvais ont été obtenus dans cinq cas à la limite de l'opérabilité. Sur 45 cas, inopérables qui ont été vaccinés, il n'a constaté aucune influence dans huit cas. Bien plus, dans 33 cas, une croissance de la tumeur a été observée pendant et après le traitement, et dans 37 cas, il n'a pas été possible d'obtenir un prolongement de la durée de la vie.

Des malades atteints de cancers gastro-intestinaux ont réagi de façon la plus mauvaise ; d'autres qui, antérieurement, avaient été irradiés, ont réagi plus mal que les non irradiés. *Les résultats ne sont donc pas encourageants.*

MISSORICI rapporte quatre cas de sarcome endo-

thélial du palais guéris par l'autovaccinothérapie à la CITELLI.

Joseph THOMAS, en 1930, publie les observations de six cas de cancers améliorés par ses autolysats.

En 1930, RUBENS DUVAL, après des recherches poursuivies depuis 1914, pose les bases d'un traitement général des tumeurs et publie ses premiers essais de protéinothérapie spécifique. Pour lui, *on ne peut concevoir une thérapie du cancer basée sur son étiologie*, car les causes qui l'ont déterminé peuvent avoir disparu et mal continuer son évolution (BANG). *C'est donc contre la cellule cancéreuse qu'un traitement doit agir et non contre un parasite hypothétique*. On peut se proposer de ramener les cellules vers une évolution normale si l'organisme possède des moyens de défense susceptibles d'être aidés. L'auteur admet une immunisation progressive de l'organisme contre le cancer, non pas liée à la présence dans le sang d'anti-corps dont l'existence n'est pas démontrée, mais due à un état réfractaire local (immunité tissulaire de Besredka) où le système réticulo-endéthélial joue vraisemblablement un grand rôle.

Des recherches entreprises en 1926, par l'auteur avec Bader, ont montré qu'*une substance pouvait être utilisée comme vaccin, mais unie à d'autres substances qui entravent son action*. RUBENS DUVAL contrairement à LEWIN, KOTZEMBERG, BEULE, pense que *cette substance est probablement spécifique et qu'il s'agit d'une globuline*. On sait que ces substances sont particulièrement aptes à produire les phénomènes de l'immunité. Elles se conduiraient plutôt comme des hormones que comme des vaccins. Ces globulines se trouvent en quantité mini-

me dans les tumeurs, aussi convient-il d'employer en thérapeutique des *dilutions poussées*. L'action thérapeutique doit être continue. La voie buccale est la meilleure.

Pour lui, la *variabilité des résultats obtenus tient à ce que les autolysats sont des complexes dont nous ne savons pas encore nous servir*.

En 1931, CITELLI nous fait suivre les quinze cas de tumeurs malignes traités par lui selon le compte rendu de 1929. Sur dix malades guéris, la guérison date de huit à quatre années, pour huit de ceux-ci. Pour un seul de ces dix cas, le traitement a été complété par des applications de radium. Sur dix cas actuellement traités, cinq sont en voie de guérison. Chez trois d'entre eux cependant on associa au traitement des applications de radium. Parmi les cinq autres, trois sont morts et chez deux on ne peut rien prévoir. Se basant sur quatre cas cliniques, CITELLI conclut qu'en associant la vaccinothérapie à la radiothérapie, on peut augmenter notablement le nombre de guérisons.

En 1931, CUVIER et CARRÈRE, ayant comme *idée directrice l'étiologie infectieuse du cancer*, soit par une espèce spécifique, soit par une foule de micro-organisme, ont été amenés à expérimenter chez l'animal, puis à étudier chez l'homme, l'action des extraits de tumeur sur les néoplasmes. Chez le chien, l'administration d'auto-extraits par voie buccale, à doses faibles et fractionnées, amène la régression des masses tumorales (dans la région mammaire en particulier).

Au sujet du *déterminisme d'action des extraits*, deux théories retiennent l'attention de ces auteurs.

1° on peut admettre une *action vaccinale*, mais

de nouvelles notions sont venues bouleverser nos connaissances sur l'immunité.

a) On peut douter actuellement de la spécificité de certains vaccins et sérums. (SALVANESCHI, TALAMON et Professeur CARLES).

b) Le Professeur METALNIKOV supplée à l'injection du vaccin, chez le lapin inoculé avec le vibron cholérique ou la bactériémie charbonneuse, par une excitation externe, faisant apparaître par le grattage de l'oreille par exemple, la formation d'anticorps prouvée par l'augmentation du taux d'agglutination.

Cependant, par analogie, on pourrait rappeler qu'en dépit de notre ignorance sur le virus de la rage, les extraits vieillis de moelles de lapins rabiques donnent en pratique des résultats qui ne se démentent pas.

2° Les extraits auraient pour eux *une action analogue à celle de l'opothérapie en influençant les phénomènes d'oxydo-réduction perturbés dans la cellule cancéreuse*. Cette théorie repose sur la conception de WARBURG concernant le mécanisme du cancer. On sait que la cellule normale brûle le sucre, le décompose en acide lactique, que celui-ci dans un deuxième temps est oxydé et transformé en H^2O et CO^2 . Dans certaines conditions, seul le premier temps aurait lieu. La cellule vit alors en anaérobiose, elle en souffre et devient cellule tumorale en s'adaptant.

Leur extrait aurait donc une action diastasique.

En fait de statistique, ils apportent cinquante-huit observations dans lesquelles une action palliative paraît avoir été obtenue. Dans quatre cas, il n'y eut aucun effet.

Sur les cinquante-huit cas :

Les saignements ont été 29 fois influencés.

Les douleurs ont été 46 fois influencées.

L'état général a été 28 fois influencé.

Un retard d'évolution 14 fois supposé.

La régression a été 6 fois constatée.

La conduite du traitement est importante ; la posologie doit être adaptée à chaque cas. Il faut éviter durant le traitement la radiothérapie et surtout la radiumthérapie.

En ce qui concerne l'obtention des extraits, un vieillissement prolongé s'impose.

Une question très délicate est celle des doses. A leur avis, leurs prédécesseurs ont eu des mécomptes par suite d'une posologie défectueuse. CUVIER et CARRÈRE emploient des *doses faibles et fractionnées* mais non infinitésimales, car une trop grande dilution est dangereuse.

Ils entreprennent pour la première fois un *éta-lonnage biologique des extraits* et se gardent dans leurs conclusions de tout enthousiasme intempestif. L'épreuve du temps reste nécessaire. En tous cas, *l'action palliative est manifeste* et ils affirment que *par suite de progrès techniques dans la préparation des extraits, on pourra obtenir des extraits plus actifs* comme cela s'est produit pour l'extrait du pancréas, en ce qui concerne l'insuline.

La même année RUBENS DUVAL donne un aperçu sur les résultats de la protéinothérapie spécifique des cancers. Il rappelle que la méthode n'est pas définitivement fixée. Après des tâtonnements, il a été amené à utiliser des globulines spécifiques. *Les doses employées ont considérablement varié ;* elles ont été d'abord de 5 et même 19 milligrammes par

suite des dilutions au taux de 19-31 ont été essayées.

OBS. I. — Montre que les extraits de tumeurs présentent une réelle activité.

OBS. II. — Malade qui a guéri à la suite d'une réaction tellement violente que les essais n'ont pas été poursuivis dans ce sens. Le malade fut extrêmement fatigué ; les douleurs cessèrent, la tumeur se ramollit, se sphacéla. Le produit injecté était riche en acide nucléique et contenait beaucoup d'impuretés.

OBS. III. — Guérison obtenue avec des dilutions plus étendues, dépourvues d'acide nucléique et contenant surtout des globulines.

Mais les dilutions trop étendues sont souvent mal tolérées, quelques malades ont éprouvé des troubles nerveux, dans deux cas, les accidents ont été mortels.

OBS. — Guérison d'une tumeur du sein par la protéinothérapie seule.

D'après ces observations, *le taux de la dilution favorable paraît être de 10^{-21}* . Avec l'acide nucléique on obtient des résultats trompeurs suivis d'aggravation ultérieure, car certaines albumoses et albumines lèsent le stroma et provoquent des hémorragies et des nécroses. RUBENS DUVAL conclut que *la protéinothérapie spécifique est capable de donner à elle seule des guérisons. Mais elles ne surviennent qu'après un temps très long*. Aussi convient-il de ne l'employer seule que dans les cas où la chirurgie et la radio-thérapie sont contre indiquées.

Le 5 juin 1931, M. J. LAURENCE présente à la Société des Chirurgiens de Paris, trois observations de malades traités par la méthode de RUBENS DUVAL.

OBS. I. — Un cas de mastite carcinomateuse aiguë

du sein droit devient un cancer opérable et malgré les circonstances aggravantes d'une grossesse survenue aussitôt après l'intervention, aucune trace de récurrence n'est actuellement décelable.

OBS. II. — Un cas de cancer du rectum a pu être enlevé par une opération très limitée, tout à fait illogique au point de vue strictement chirurgical, sans qu'il y ait trace de récurrence après dix-huit mois.

OBS. III. — Une récurrence très rapide d'un cancer du sein se trouve modifiée de telle sorte dans son évolution que l'état du malade après deux ans écoulés, est devenu rassurant.

JEAN LANOS présente à la même société, le cas d'un malade atteint de tumeur tyroïdienne, histologiquement très maligne; il subit en 1920 une opération incomplète par suite de l'extension du cancer sur la trachée. Le Pronostic était très sombre. On le traite par la méthode de RUBENS DUVAL. Or, onze ans après, le malade se trouve en excellent état. Deux récurrences survenues à longue échéance ont montré une amélioration histologique qui permet d'espérer un retour complet à une évolution cellulaire normale après l'anarchie cellulaire du début.

Par contre R. BONNEAU a eu des *résultats négatifs*, lui donnant même *l'impression d'une suractivation du processus cancéreux*. Néanmoins, il a noté dans un très grand nombre de cas des régressions, la désodorisation, la suppression des saignements. Au point de vue général, une heureuse transformation: engraissement, retour des forces et du sommeil, sédation des douleurs. Il semble que le terrain n'est plus en réceptivité et on serait presque tenté, dit-il, d'employer ce traitement dans les cachexies non cancéreuses.

En 1932, LUMIÈRE, sur des sujets inopérables, a essayé l'emploi d'extraits aqueux de tumeurs et de leur produit d'hydrolyse totale par l'acide sulfurique, ou incomplète par l'acide fluorhydrique ou les ferments digestifs. Il n'a obtenu aucun résultat intéressant.

RUBENS DUVAL apporte à nouveau cinq observations de cancer du corps thyroïdien traités par la protéinothérapie spécifique.

Obs. I. — Régression remarquable.

Obs. II. — Prolongation de la vie avec un minimum de souffrance.

Obs. III. — Arrêt du développement de la récurrence tant que le traitement est suivi, contrastant avec l'augmentation de volume de la tumeur lorsqu'il est interrompu.

Obs. IV. — (Déjà citée par LANOS.)

La protéinothérapie agirait en provoquant une cytolysé des cellules malignes et en modifiant le type de la tumeur qui devient bénigne.

Cette même année, il communique sa méthode de préparation des globulines. Nous la décrirons plus loin.

En 1932, paraît une monographie très importante de CUVIER et CARRÈRE sur l'étude et le traitement biologique du cancer par un extractif de tumeur, avec 84 observations et 23 gravures.

Au chapitre : « Immunité, vaccination et sérothérapie », ils montrent qu'à côté de l'immunité humorale, il y a lieu de considérer une immunité histogène bien différente (BEHRING). Plus récemment la découverte du bactériophage par D'HÉRELLE est venue encore compliquer la question. A côté des

deux immunités précédentes on entrevoit une troisième *immunité hétérogène due à un principe lytique* (Professeur HAUDUROY). Vladimir SERTIC et LEGROUX de l'Institut Pasteur ont montré que *le principe lytique avait toutes les propriétés d'une diastase*. Les auteurs préparent donc un extractif de néo contenant des diastases inactivées au cours de la préparation et qui jouiraient des propriétés d'un catalyseur biologique.

L'obtention des extraits, la posologie, les cas spéciaux, les réactions produites par le traitement, les éléments de pronostic, la voie rectale, les applications locales, les contre-indications, le fractionnement des doses et la voie buccale sont ensuite étudiés en détail.

Les Statistiques portent sur :

415 cas dont ils éliminent 237 cas, soit que les malades « in extremis » fussent morts dans la semaine du début du traitement, soit que les renseignements eussent été insuffisants pour juger du résultat. Il reste 178 cas.

Dans cinq cas, ils ont observé une action adjuvante. Dans 173 cas, une action palliative. Dans cette catégorie, ils ont noté :

Survies inespérées : 27, soit 15,7 %.	}	Au Total :
Effets palliatifs : 36, soit 20,9 % importants.		
Effets palliatifs : 73, soit 42,2 % simples.	}	78,8 %
Effets incertains : 24, soit 13,8 %		
Pas d'effets : 13, soit 7,4 %.	}	Au Total : 21,2 %

La question d'une méthode de vaccination préventive est pour la première fois envisagée. Mais l'extrait n'agit que d'une façon immédiate et l'on sait que son administration doit être continue, donc il ne semble pas qu'une immunité d'une certaine durée puisse être acquise de cette sorte. D'autre part, l'extrait n'agirait qu'en présence d'une évolution néoplasique. Par contre cette *action préventive paraît être indiquée chez les porteurs de tumeurs bénignes*.

Les auteurs croient que l'extractif provoque dans l'organisme des réactions humorales de défense naturelles et favorables. L'effet favorable se produit à des degrés divers dans 60 à 70 % des cas, dont 15 à 20 % semblent influencés de façon quasi spécifique.

CUVIER et CARRÈRE signalent que MERCIER poursuivant les travaux du Professeur BILLARD, traite depuis un an quelques malades par injection de lipoïdes extraits de tumeur, avec des résultats qui paraissent comparables à ceux obtenus par THOMAS avec ses autolysats. Le nombre des observations, la durée du traitement ne permettent pas de juger encore la valeur de cette méthode.

En mars 1933, S. DE NABIAS communique les résultats, obtenus dans son service pendant l'année 1932, au moyen d'extraits préparés par Cuvier et Carrère. 63 cas ont été traités, tous les malades ont eu une biopsie suivie d'un examen histologique, à l'exception des cancers de l'estomac et de l'intestin

1° L'extractif employé seul ne peut donner la guérison du cancer que dans ces cas tout à fait exceptionnels : 1 sur 63.

2° L'action sur la douleur est très rare : 2 sur 63.

3° Associé à des traitements chimiques, au plomb,

spécialement au cuivre colloïdal, il provoque une amélioration 2 fois sur 3.

4° L'extractif ne semble pas capable d'empêcher l'évolution des tissus néoplasiques secondaires, ainsi que le montre une observation.

5° *Les cas de guérison apparente observés (vingt cas) au cours de l'emploi de l'extractif l'ont été dans les cas de son association avec une intervention chirurgicale ou avec une application de radium.*

6° En ce qui concerne les lésions leucoplasiques, l'action de l'extractif lui parut nulle dans le seul cas de leucoplasie linguale qu'il eut à traiter.

Par contre, l'extractif combiné à l'électrocuprol lui a donné des résultats remarquables dans deux cas de métrite sénile, deux cas de mammite chronique et un cas d'adénome du sein, dans un cas de tumeur thyroïde qui s'est révélée tuberculeuse à l'examen histologique, dans un cas de lésion cliniquement néoplasique de la petite courbure de l'estomac où le résultat obtenu a été véritablement impressionnant (reprise de poids de 20 kilos).

Il conclut que l'extractif peut entraîner la disparition des lésions prénéoplasiques, mais qu'il a peu d'efficacité sur les néo en évolution.

En mai 1933, paraît une dernière publication de CUVIER et CARRÈRE sur les bases physiopathologiques du traitement des tumeurs.

II. — NOTIONS SUCCINCTES SUR L'ONCOTHERAPIE APPLIQUÉE AU CANCER DES ANIMAUX

Nous n'avons pas l'intention de nous attarder sur ce chapitre; nous nous bornerons à donner un bref aperçu sur quelques résultats, souvent divergents, obtenus chez l'animal.

Le 9 février 1895, RECLUS extirpa une ostéosarcome de la jambe. Cette tumeur fut broyée, puis additionnée d'un peu d'eau ; le liquide, filtré sur toile fine, fut injecté à trois animaux, un âne et deux chiens, et ne donna lieu chez ces animaux à aucune réaction toxique ou inflammatoire.

LEYDEN et BLUMENTHAL, en 1902, *obtinrent les premiers une guérison de cancer en injectant une bouillie de cancer canin à un chien porteur d'une tumeur du rectum*. CRILE obtint un pareil résultat dans un cas de sarcome. JENSEN et GAYLORD, LEWIN à l'Institut de Klemperer, FICHERA et D. LEYDEN confirment les proportions encourageantes des résultats obtenus.

FORGUE résumant ces travaux écrit : « Chez les souris et les rats, le carcinome et le sarcome sont guérissables dans près d'un tiers des cas, par l'injection au porteur de dix centimètres cubes d'auto-lysate de tumeur de même espèce. Je crois avec Klemperer qu'il y a là un fait d'une portée considérable ; il nous indique que l'injection de toxines d'une tumeur entraîne le développement d'antitoxi-

nes capables d'enrayer la croissance des cellules cancéreuses. L'avenir nous montrera très vraisemblablement une application efficace à la clinique humaine de ce fait expérimental. »

En 1922, CHAMBERS (H.), SCOTT (G. M.) et RUSS (S.) montrent que l'inoculation de tissus néoplasiques irradiés sont susceptibles d'avoir un effet de régression sur une tumeur greffée trois jours auparavant.

En 1925, TIZZONI, CENTANNI et DE ANGELIS traitant l'adénocarcinome greffé de la souris par injection d'une purée fraîche de la même tumeur observent une régression graduelle et ensuite la disparition de la tumeur. Cependant avant l'injection ils avaient fait agir sur cet extrait du radium. Le radium, selon eux, agirait en tuant les germes hypothétiques causes du cancer sans altérer le pouvoir immunisant de l'extrait.

Par contre, la même année, NATHER, WOOD et PRIGOLEN montrent le peu d'efficacité de la vaccinothérapie dans le cancer expérimental.

LUMSDEN, en 1927, a observé une régression du sarcome du rat de Jensen en injectant à plusieurs reprises une solution de formol à 1 % dans la tumeur récemment implantée. Il y aurait mise en liberté d'une substance issue des cellules tumorales qui produirait une immunité générale. Quand une deuxième tumeur est implantée immédiatement après l'application de formol dans la première tumeur, ou peu de temps après, la régression de la première tumeur est suivie de la régression de la seconde. Le même auteur, en 1928, prétend qu'un ensemble d'expériences concordantes lui permet d'affirmer qu'il est possible de produire expérimentalement des corps spécifiques antimalins. Il sem-

ble malheureusement que la résistance des tumeurs spontanées diffère de celles des tumeurs provoquées. S'il est certain qu'un organisme est capable de fabriquer des anticorps contre une tumeur homologue, il ne l'est pas qu'il soit capable de le faire contre des cellules malignes autologues.

BRUSCHETTINI A. et BRUSCHETTINI G., en 1929, ont déjà communiqué à la Société de Pathologie comparée de Paris, le résultat d'expériences faites avec des autolysats obtenus en présence de leucocytes dans l'adénocarcinome de la souris. Nous sommes loin, disent-ils, d'une immunité solide ; cependant, chez les animaux traités il y a eu un retard de développement de la tumeur. Dans quelques cas (1 à 1,5 %) la tumeur ne s'est pas développée.

Les auteurs ont cherché alors à perfectionner la méthode en ajoutant aux autolysats des lipoides (autolysat au jaune d'œuf). Les résultats ont été dès lors beaucoup plus intéressants. Le retard de développement est devenu presque constant; dans 8 à 10 % des cas, la tumeur ne s'est pas développée.

Ils ont alors essayé d'injecter cet autolysat à des souris porteuses de tumeurs développées et ils ont pu observer dans quelques cas un arrêt de développement et même un processus de régression.

Cette même année, CUVIER et CARRÈRE ayant eu l'idée d'administrer par voie buccale, à doses faibles et fractionnées, un extrait de tumeur de la mamelle à une chienne, constatèrent la régression des masses néoplasiques dont elle était atteinte. Un extrait spécial fut alors préparé pour l'homme.

Des expériences biologiques entreprises par Mlle P. MENDELEEFF, en 1930, sur le développement et l'involution d'un sarcome de cobaye, ont montré que

des substances actives retirées d'un liposarcome broyé, employées comme antigène, provoquent l'élaboration d'anticorps spécifiques. On obtient un immunosérum dont la durée d'action est, du reste, limitée. Par contre MOTTRAM, en 1931, affirme le peu d'efficacité de la vaccinothérapie dans le cancer expérimental. Joseph F. MARTIN et Ph. BARRAL rapportent que *l'injection d'extraits de sarcome de Jensen a entraîné dans un certain nombre de cas, la reprise, soit transitoire, soit définitive de la croissance du sarcome négatif.* PODESTA a constaté que les sucs et filtrats des tumeurs malignes favorisent la rapidité de la croissance des tumeurs.

IONESCU, en 1932, étudie l'action immunisante de la poudre tumorale chez les rats inoctlés avec le sarcome de Jensen. Ses recherches ont porté sur quatre séries de rats inoculés avec le sarcome de Jensen, et sur une série de souris inoculées avec l'adénocarcinome d'Ehrlich pour étudier l'effet immunisant et curatif de la poudre du sarcome de Jensen administrée par voie digestive.

L'auteur croit que l'antigène cancéreux qui, par voie para-orale, se montre toxique et favorise la croissance tumorale est capable par voie per-orale de donner naissance aux phénomènes de résistance.

Les résultats sans être décisifs montrent une influence favorable de la poudre tumorale, qui n'a cependant pas une influence empêchante absolue. Peut-être en variant l'administration, pourrait-on obtenir de meilleurs résultats.

Il y a même une *influence hétérologue de la poudre de sarcome de Jensen sur les souris*, des expériences sont en cours à ce sujet.

Nous rapportons dans ce tableau les résultats globaux de ces expériences :

Nombre d'animaux en expérience	Morts par tumeur	Guérisons	Négatif	Diarrhée
36 rats nourris avec mélange poudre tu- morale.	14 (38,84 %)	17 (47,21 %)	4 (11,11 %)	1 (2,84 %)
28 rats témoins.	23 (82,10 %)	4 (10,20 %)	1 (3,5 %)	»
12 souris nourris avec mélange pou- dre tumorale.	7 (58,30 %)	4 (33,30 %)	1 (8,33 %)	»
12 souris témoins.	11 (91,66 %)	1 (8,34 %)	»	»

Enfin, rappelons qu'on a pu guérir par vaccina-
tion le cancer de la plante. Récemment, en 1932,
L. GHEORGHIU a guéri le pélargonium zonatum par
vaccination contre le bacille tuméfaciens.



En somme, de nombreux essais d'oncothérapie ont
déjà été tentés, tant chez l'homme que chez l'ani-
mal, mais le plus souvent, surtout au début, ils n'ont
pas été poursuivis avec suffisamment de persé-
vérance.

Les premiers essais furent tentés chez l'homme à
la suite de la guérison d'une tumeur du chien par

l'injection à cet animal d'une bouillie de cancer canin (1902, BLUMENTHAL et LEYDEN), mais les résultats obtenus depuis sont contradictoires quoiqu'ils soient en progrès. Les dernières publications montrent que l'on a obtenu des résultats très favorables et *tout compte fait ces essais nous encouragent à continuer dans cette voie thérapeutique, d'autant plus que la méthode semble perfectible.*

CHAPITRE DEUXIÈME

Nous voudrions dans ce chapitre dégager de la revue chronologique qui précède les idées directrices qui ont guidé les chercheurs et les résultats obtenus jusqu'ici.

Nous passerons en revue successivement :

1° Les types d'extraits employés, les idées directrices qui ont présidé à leur préparation, et le mode d'action qu'on peut leur attribuer.

2° Les résultats obtenus. Certes, ils sont parfois contradictoires, mais on doit déjà enregistrer quelques beaux succès.

I. TYPES D'EXTRAITS EMPLOYÉS

La lecture de ces travaux nous révèle en premier lieu les différentes techniques de préparation des nombreux types d'extraits employés. Chaque expérimentateur, au début tout au moins, a été un novateur et a pensé préparer un extrait correspondant à sa conception de la nature du cancer. Ces dernières années cependant, les essais de tumoro-thérapie ont été standardisés, et plusieurs cliniciens ont bien voulu expérimenter un même produit. C'est ainsi qu'en Italie, pour la première fois, CALICETTI, GRADENIGO et BRUZZI, CALDERA, FALCONI, et même LUND en Allemagne ont employé le vaccin de CITELLI.

Pour la clarté de l'exposition nous classerons les extraits sous quatre chefs.

- 1° Extrait non atténué, type Citelli.
- 2° Extrait atténué, type Cuvier et Carrère.
- 3° Autolysat de cellules cancéreuses, *non spécifique* type J. Thomas.
- 4° Extrait constitué par des protéines *spécifiques*, type Rubens Duval.

TECHNIQUES DE PRÉPARATIONS

Nous ne nous occuperons pas des préparations abandonnées. Nous insisterons surtout sur les extraits qui se sont révélés les plus actifs cliniquement.

1° *Les extraits non atténués* sont obtenus par broyage et expression de tumeurs néoplasiques fraîches.

Employés dès le début par LEYDEN et BLUMENTHAL, COCA et GILMAN, DELBET, ces préparations furent abandonnées par ces premiers auteurs. CITELLI, en 1915, mit au point un extrait frais avec lequel il obtint les premiers résultats encourageants d'oncothérapie. L'auteur italien prépare, sans aucun souci d'atténuer un virus, des extraits frais aqueux simplement stérilisés, à l'aide de divers appareils mécaniques dont la presse de Burkner. Il prépare également un anavaccin moins actif et un vaccin desséché dans le vide. Ces extraits sont injectables par voie endoveineuse depuis 1924.

2° *Les extraits modifiés* dans le but d'atténuer ou de détruire un virus hypothétique ou un principe chimique sont fort nombreux. Ces modifications sont obtenues par différents agents physiques ou chimiques : le phénol, le chloroforme, le froid, la

chaleur, mais surtout par le temps. CUVIER et CARRÈRE, dont l'extractif peut être pris comme type, pensent que le vieillissement optima des extraits est de cinq ans.

Après extirpation des tumeurs l'extraction du principe actif est effectuée. L'alcool, l'éther, le chloroforme, la liqueur de Gram servent au traitement de ces *extraits polyvalents* qui sont étalonnés puis laissés au repos, à l'abri de la lumière pendant le long laps de temps nécessaire. Une atténuation se produit alors comme pour l'extrait de moelle rabique. En plus, il pourrait se produire « une action bénéfique », mais ceci n'est qu'une hypothèse. Les éléments diastasiques qu'ils contiendraient, seraient inactivés. On peut y voir une analogie avec la méthode de vaccination de Wright qui utilise le microbe tué. Au moment de l'emploi, on effectue la dilution au taux convenable. Un auto-extractif est également préparé; il a l'avantage de demander un vieillissement moins long. Quant à l'extrait desséché on l'obtient par dessiccation de l'extrait initial.

3° Les *autolysats de tumeurs* cancéreuses ont été préparés pour la première fois par LEYDEN et BLUMENTHAL, MULLER, etc., pour parer au danger de greffes cancéreuses que fait courir l'injection de bouillies de cancer mal broyées. BLUMENTHAL a préparé jusqu'en 1920 un autolysat de trois jours obtenu en présence d'eau chloroformée. J. THOMAS obtient actuellement de bons résultats avec les produits d'autolyse de tumeurs laissés trois mois à l'étuve, autolysats additionnés de solution de Lugol ou diversement modifiés.

4° RUBENS DUVAL, après de nombreuses expériences, considère les *globulines* extraites des tumeurs

comme le principe actif immunisant spécifique. Les extraits sont traités d'abord par une solution de carbonate de soude à 2 %. Dans un deuxième traitement acide, les globulines sont extraites, précipitées par l'acétone et lavées à l'eau distillée. Ensuite, elles sont traitées par la pepsine. La solution est alors formolée et vieillie ; elle est ainsi transformée en une sorte d'anatoxine. La solution est diluée au taux de 19⁻²¹.

II. — IDEES DIRECTRICES

Les idées directrices qui ont conduit à la préparation et à l'usage de ces extraits sont aussi nombreuses que les conceptions de leurs auteurs sur la nature du cancer. Néanmoins, on peut en considérer deux principales.

CITELLI, CUVIER et CARRÈRE dirigent leur thérapeutique contre la cause étiologique du processus cancéreux qu'ils supposent être un microbe ou un virus présent dans la tumeur. Leur extractif pourrait être comparé aux extraits de moelle de lapin rabique dont les résultats thérapeutiques ne se démentent pas, bien que l'agent pathogène reste inconnu.

Pour d'autres, dont RUBENS DUVAL, on ne peut concevoir une thérapie du cancer basée sur son étiologie, car les causes qui l'ont déterminé peuvent avoir disparu, et le mal continuer d'évoluer (BANG, FIBIGER). C'est donc contre la cellule qu'un traitement doit être dirigé et non contre un parasite

hypothétique. On doit se proposer de ramener les cellules cancéreuses vers une évolution cellulaire normale.

III. — DETERMINISME D'ACTION DES EXTRAITS

En ce qui concerne le déterminisme d'action des extraits, les auteurs en sont réduits à des hypothèses qui varient toujours suivant les diverses conceptions qu'ils se font de la nature du cancer.

1° Quelques auteurs admettent la présence dans les extraits d'une substance exogène, soit un virus soit une toxine cancéreuse qui pourrait provoquer les phénomènes classiques de l'immunité humorale.

2° Pour d'autres, les extraits n'agiraient que par une substance provenant des cellules cancéreuses elles-mêmes : ferments, diastases, hormones, toutes substances endogènes, qui agiraient soit comme antigène, soit comme catalyseur biologique de la cellule, soit comme hormone régulatrice.

Il est probable que ces substances agiraient indirectement en provoquant des cytolyse minimales et répétées qui entraîneraient la formation d'une substance inhibitrice. Pour CUVIER et CARRÈRE, cette cytolyse serait d'ordre humoral. Pour RUBENS DUVAL, les cellules du système réticulo-endothélial interviendraient pour une grande part dans la genèse de cette immunité.

Une double action immunisante et hormonale serait d'ailleurs possible (RUBENS DUVAL). LUMSDEN,

en 1927, aurait montré expérimentalement que l'immunité anticancéreuse serait due à deux facteurs l'un humoral, l'autre élaboré par les cellules de la série blanche.

3° Enfin, en injectant des extraits, on injecterait peut-être certaines substances chargées d'anticorps cytolytiques élaborés au contact des substances cancéreuses et provenant du milieu humoral. Cette hypothèse est énoncée par RUBENS DUVAL en ce qui concerne les globulines extraites des tumeurs. S'il en était ainsi on pratiquerait en injectant des extraits de tumeur une sorte de sérothérapie.

En somme, tous les auteurs admettent une réaction antagoniste de l'organisme créant l'apparition d'un facteur inhibiteur ou régulateur de la cellule cancéreuse, mais ils évitent avec soin de préciser la nature de cette immunité anticancéreuse. En effet, cette notion d'immunité doit, à l'heure actuelle, être révisée et prise dans un sens très large. On sait maintenant qu'à côté de l'immunité humorale due à l'action de l'alexine qui se trouve normalement dans les humeurs et de la sensibilisatrice formée sous l'influence de l'antigène introduit dans l'organisme il faut considérer : une immunité hétérogène due à un principe lytique (Professeur HAUDUROY), une immunité histogène caractérisée par la résistance de la cellule aux toxines (BERHING), une immunité tissulaire (BESREDKA), et peut-être une immunité athrepsique (EHRlich), ainsi qu'une immunité de surinfection ou de refus (LUMIÈRE).

Nous n'avons fait que mentionner ces théories sans nous étendre à leur sujet, car en effet *toutes les conceptions concernant l'action des extraits de tumeurs ont ceci de commun : elles sont fondées sur*

l'existence de réactions de défense de l'organisme, réactions de défense de nature aussi imprécise que l'agent qui les provoque.

Enfin pour RUBENS DUVAL, ces réactions seraient spécifiques, mais la majorité des auteurs le conteste.

IV. — RESULTATS

De ces différentes tentatives, il se dégage au premier abord une impression de *contradictions dans les résultats* et de flottement dans les essais. Au début, après des essais pourtant encourageants sur l'animal, mais insuffisants en clinique humaine, les extraits frais furent abandonnés pour des autolysats. A leur tour, ceux-ci ne parurent pas donner de meilleurs résultats. Les deux méthodes furent alors abandonnées et même condamnées, par leurs promoteurs BLUMENTHAL et DELBET. De nouveaux essais furent cependant entrepris dès 1915 par CITELLI, et cette fois donnèrent avec des extraits mieux préparés les premiers résultats encourageants. *Actuellement encore, les résultats sont quelque peu contradictoires.* GROSS, en 1929, note que sur 13 cas ayant subi une opération radicale, quatre ont récidivé au bout de un an à un an et demi. Sur 45 cas inopérables vaccinés il n'a observé aucune influence dans huit cas. Bien plus, dans 33 cas une croissance de la tumeur a été observée pendant et après le traitement. Bref, les résultats n'ont pas été encourageants. S. DE NABIAS, en 1933, a obtenu peu de résultats sur les néo en évolution ; par contre, les lésions préneoplasiques : métrites séniles, mammi-

tes chroniques peuvent disparaître complètement.

Cependant, ces résultats divergents ne doivent pas nous convaincre de l'inutilité des tentatives d'oncothérapie, car *de nombreuses autres observations témoignent de l'action heureuse des extraits de tumeurs sur la symptomatologie et l'évolution du cancer* qui aurait été influencé d'une façon spécifique et aurait même présenté les caractères d'une guérison durable dans quelques cas particulièrement démonstratifs.

J. HÉRICOURT et RICHET, en 1895, ont publié les premiers résultats observés sur 50 malades. Toutes les observations concordent: les douleurs diminuent, les ulcérations s'améliorent et prennent l'aspect de bourgeons granuleux normaux, la tendance aux hémorragies s'amende. CUVIER et CARRÈRE notent, en 1931, sur 58 cas, que la douleur a été influencée d'une façon heureuse 46 fois. C'est d'abord sur l'élément douleur que l'on observe l'action la plus précoce et la plus fréquente. Chez les malades prenant 6 à 8 centigrammes de morphine par jour, on peut au bout d'une quinzaine de jours diminuer le toxique de moitié dose ; les malades en sont très favorablement impressionnés. Une atténuation des hémorragies a été vingt fois observée et l'état général vingt-huit fois amélioré.

En ce qui concerne l'évolution de la maladie, RICHET et HÉRICOURT, en 1895, notent qu'elle a été retardée de un à trois mois au plus. Il s'établit à ce moment-là une accoutumance au sérum et l'état du malade revient à son point de départ. Cependant, aucun traitement n'est capable, disent-ils, de produire des effets qui se rapprochent autant de la guérison complète. *Depuis, des progrès ont été réali-*

sés. Sur 173 cas, CUVIER et CARRÈRE, en 1932, obtiennent dans 78,8 % des cas des effets palliatifs simples dont 20,9 % d'effets très importants : suppression totale et rapide de plusieurs symptômes graves, ainsi que la régression partielle de masses tumorales et ganglionnaires. Cela est particulièrement utile lorsque ces masses empêchent une fonction vitale de s'exercer. Dans 15,7 % des cas, une survie inespérée a été obtenue chez des malades très avancés dont l'état général laissait entrevoir comme très proche une issue fatale. Certaines survies obtenues dans ces conditions datent actuellement de 1 à 2 ans. Dans ces cas, l'effet des extractifs a paru être quasi spécifique. Ce chiffre de survies concorde remarquablement avec celui de CITELLI qui montre que l'on peut sauver 15 à 20 % des malades.

Nous n'avons rapporté ici que des statistiques, mais un cas démonstratif ne serait-il pas plus riche en enseignements ? Résumons donc l'observation de LANOS: une malade atteinte de cancer thyroïdien histologiquement très malin subit, en 1920, une opération incomplète par suite de l'extension du cancer sur la trachée. Un pronostic très sombre fut porté. Or, onze ans après, la malade est encore en excellent état. Deux récidives survenues à longue échéance ont permis de pratiquer deux examens histologiques qui montrent un retour de l'épithélioma à l'évolution cellulaire normale après l'anarchie cellulaire du début. Aussi RUBENS DUVAL a pu conclure, en 1931, que la protéinothérapie spécifique serait capable à elle seule de donner des guérisons, mais elles ne surviennent qu'après un traitement long.

CHAPITRE TROISIÈME

Essais d'oncothérapie avec les extraits Bartoli (B. M. C.)

Ces essais ont été entrepris avec des extraits de tumeurs différentes dont la technique de préparation a, en outre, été chaque fois modifiée, depuis un an, en tenant compte des expériences antérieures. Pour plus de précision, nous avons numéroté les divers extraits employés successivement.

L'extrait numéro 9 a été préparé à partir d'un épithélioma glanduliforme de type adéno-carcinomateux.

L'extrait numéro 14 à partir d'un fibro-adénome intracanaliculaire.

L'extrait numéro 19 à partir d'un épithélioma mégacellulaire.

L'extrait numéro 22 à partir d'un épithélioma cylindro-cubique.

L'extrait numéro 30 à partir d'un épithélioma polyadénomateux.

Nos observations sont encore peu nombreuses. Nous ne pouvons citer, en effet, les observations d'un plus grand nombre de malades, traités par les

extraits B. M. C., qui ont formé notre expérience de la question. On sait, en ce qui concerne les malades de clientèle, la difficulté qu'il y a à les suivre et à en obtenir tous les renseignements nécessaires à une observation complète. En ce qui concerne les malades d'hôpitaux, nous savons que quelques cancéreux ont été traités dans le service du Professeur LAFONT. Quelques-uns d'entre eux sont sortis améliorés de l'hôpital après quelques injections d'extrait, mais ils ont été perdus de vue. Nous n'avons pas pu obtenir plus de précisions.

I. OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

(Malade présentée à la Société de Médecine d'Alger
séance du 24 mars 1933,

par MM. J. MONTPELLIER, MME et M. BARTOLI, L. CHIAPPONI)

Il s'agit d'une femme indigène, âgée de quarante-cinq ans environ, qui présente une ulcération très étendue de la région nasale. Cette lésion aurait débuté, il y a plusieurs années, par une petite érosion rouge, à peine déprimée, actuellement elle présente une forme plus ou moins irrégulière, recouvre toute la région nasale et remonte jusqu'à l'échancrure du nez. Les bords sont nettement limités par une saillie mousse et indurée, ils sont constitués par une série de petites nodosités épidermiques. L'ulcération est assez profonde, à bords taillés à pic, à fonds inégal, saignant au moindre attouchement. Une sérosité sanieuse suinte et se concrète en croûte par endroits.

Les douleurs sont pénibles.

Une biopsie est faite : il s'agit d'un épithélioma basocellulaire. (Docteur MONTPELLIER).

Le 20 janvier 1933, on commence le traitement. Du 20 janvier au 20 mars, la malade reçoit 22 injections à raison d'une injection tous les deux jours. (Quatre ampoules d'un $1/2$ cm³ d'extrait n° 19, puis 18 ampoules d'un cm³ d'extrait n° 9.) On applique en même temps sur la plaie une pommade à base d'extraits. *Dès les premières injections, la malade éprouve une sensation de bien-être surprenante. Les douleurs s'atténuent puis disparaissent.* Bientôt, l'ulcération prend un aspect propre, les bourgeons s'affaissent par endroit, et sont rapidement recouverts par une fine pellicule épidermique. *Les hémorragies cessent.* Le fond de la plaie devient rosé, les bords se surélèvent en un bouton d'épidermisation. Bientôt, toute la partie gauche dorsale du nez est complètement cicatrisée. Il reste la face latérale droite dont l'ulcération diminue sensiblement.

Un tissu cicatriciel recouvre actuellement toute cette région qui semblait devoir être soumise à une grosse mutilation.

La malade enchantée de ces résultats a disparu.

OBSERVATION II

(Observation due à l'obligeance de MM. J. MONTPELLIER,

DUBOUCHER, MME et M. BARTOLI, L. CHIAPPONI)

Homme d'une soixantaine d'années opéré vers novembre 1932 pour un épithélioma du voile du palais par M. le Professeur DUBOUCHER. Une ablation des ganglions sous-maxillaires fut faite, puis une application de radiothérapie pénétrante sur la lésion. Celle-ci, de structure histologique épidermoïde, n'est pas sensiblement modifiée. Bientôt, une pénible otalgie se manifeste nécessitant les stupéfiants. Le patient s'anémie, prend un aspect squelettique, refuse toute alimentation, garde le lit. Il éprouve une grosse difficulté à ouvrir la bouche; péniblement il parvient à écarter les mâchoires l'une de l'autre pour permettre le

passage d'une canule qui sert à l'alimentation liquide. Il absorbe difficilement et avec répugnance les 100 centimètres cubes de lait qui composent son menu de vingt-quatre heures. Il ne peut retirer son dentier qui s'infecte, des douleurs lancinantes rebelles lui arrachent des plaintes continuelles.

Tel est le malade que nous avons trouvé trois mois après son opération, en février 1933. A l'examen, nous avons relevé à cette époque un engorgement ganglionnaire sous-maxillaire s'étendant jusqu'à la région carotidienne correspondante. Nous avons dès le début fait une série d'injections d'extrait de tumeur intestinale, 12 ampoules d'un 12/ cm³ d'extrait n° 9, à raison de trois par semaine. Sans observer de repos, nous faisons une seconde série de douze injections d'un cm³ d'extrait n° 19, à raison de deux par semaine. Ces extraits sont très bien supportés et ne déclanchent aucune réaction douloureuse ou inflammatoire.

Dès les premières injections, nous avons été frappé par l'amélioration de l'état général de notre patient. Le calme semblait renaître en même temps que le désir de vivre. L'œdème régressait d'une façon sensible de même que les ganglions, et la masse tumorale s'affaissait. Les mâchoires purent se mouvoir, le malade à sa grande joie put parler et retirer son dentier. Les nuits furent meilleures, l'appétit revint. Les injections d'héroïne purent être diminuées (trois injections de un centigramme au lieu de 8). Un important engraissement s'ensuivit (6 kgs environ). Le désir de sortir se fit bientôt sentir et notre malade tout comme auparavant put reprendre ses promenades quotidiennes et sa partie de dame au café.

Bien mieux, ces derniers temps, il manifesta le désir de se faire extraire quelques dents... Notre confrère, le Docteur TABAR, mit tout son talent à exaucer son désir. En deux interventions et à quatre jours d'intervalles, après anesthésie locale, ce praticien put pratiquer sans trop de dommages l'extraction de onze dents.

Maxillaire inférieur : côté gauche ; première grosse molaire ; deuxième prémolaire, première prémolaire et canine, y compris quelques racines.

Maxillaire inférieur : côté droit : deuxième grosse mo-

laire, grosse molaire ; deuxième prémolaire et première prémolaire.

Maxillaire supérieur et à gauche : les deux prémolaires et quelques chicots. Les suites de cette opération furent très normales. Le malade nous en donna tous les détails avec le sourire.

Malheureusement, il y a environ un mois, deux fortes hémorragies l'anémièrent profondément. Pendant une semaine environ, il nous parut une loque humaine, incapable de prononcer le moindre mot, reconnaissant difficilement les personnes de son entourage. Nous avons persévéré dans notre traitement, les extraits injectés furent des extraits de tumeur mammaire, 12 ampoules de 2 centimètres cubes d'extrait n° 9, puis, par la suite, 12 ampoules d'un centimètre cube d'extrait n° 30 et 12 ampoules de 2 centimètres cubes d'extrait n° 22. Un mieux se manifesta bientôt ; ayant repris sa lucidité d'esprit, le malade put s'alimenter et reprendre des forces. L'espoir renaît et avec le désir de vivre celui de guérir. Il patiente, nous dit-il, pour reprendre bientôt sa partie de dame, un moment interrompue.

C'est là une de nos plus belles observations. *Un homme condamné dont l'affection se montre rebelle à toute thérapeutique médicale ou chirurgicale qui peut, au bout de quelques semaines, reprendre une vie presque normale, qui bénéficie d'une survie d'un an.* Il a pu résister à une intervention pénible, à deux grosses hémorragies et se trouve actuellement dans des conditions physiques acceptables.

OBSERVATION III

(Dûe à l'obligeance de M. le Professeur DUBOUCHER)

Femme de 57 ans présentant une carcinose péritonéale inférieure d'origine ovarienne. Intervention par M. le Professeur DUBOUCHER : curage incomplet du pelvis et

radiothérapie. Echec. Six mois plus tard occlusion du grêle, tout l'étage sous-mésocolique est couvert de métastases de volumes divers. Une iléo-transversostomie est pratiquée. On injecte alors un extrait de carcinome péritonéal provenant d'une autre malade. *Les extraits paraissent avoir eu une action favorable sur l'élément douleur.* Le lendemain de la piqûre, la malade accuse une sensation d'euphorie. Ce qui frappe surtout chez cette malade, c'est la tolérance de l'organisme vis-à-vis de ces masses tumorales qui occupent la totalité du petit bassin et de l'abdomen ; seule est libre la région épigastrique, ainsi que les deux hypocondres. La femme est morte cinq mois après de reprise des accidents occlusifs.

OBSERVATION IV

(Dûe à l'obligeance du Docteur MARGAILLAN)

M. J., 75 ans, ne présente rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. Dans ses antécédents personnels on relève du paludisme dont il ne s'est jamais guéri.

En octobre 1932, l'entourage du malade constate un début d'amaigrissement, en même temps commencent à s'installer des petits troubles digestifs : inappétence, quelques troubles diarrhéiques que le malade attribue à des accès de paludisme. En janvier 1933 le malade semble s'inquiéter et se soigne lui-même avec de la quinine. En juin 1933 la courbe du poids s'incline de plus en plus ; les troubles digestifs augmentent, les selles deviennent noires, faisant deviner la présence de sang digéré. Un point douloureux apparaît au niveau du duodénum avec, de temps en temps, des douleurs transfixiantes. A cette époque, le docteur MARGAILLAN voit le malade et pense à un néo de la région duodéno-pylorique. Un séro-diagnostic pratiqué suivant la méthode de MM. J. MONTPELLIER, M^{me} BARTOLI et CHIAPONI

est fortement positif. Aucune radio n'est faite pour ne pas inquiéter le malade. De toutes les médications classiques ordonnées, aucune n'est venue soulager le malade. Il continue en fin juin à présenter un point douloureux, des nausées et quelquefois des vomissements, des selles noires. Le 7 août, une série de douze injections de 1 centimètre cube d'extrait est commencée par M. BARTOLI. Le Docteur MARGAILLAN revoit le malade en fin septembre, *il est très amélioré, le point douloureux a disparu, le malade ne présente plus de nausées, ni de selles suspectes*. Cependant l'amaigrissement persiste, les piqûres sont continuées au rythme de deux par semaine, à raison de 2 cm³ par injection. Au début de novembre, il est très fatigué, il commence à s'essouffler et on perçoit une tumeur grosse comme une orange au niveau de la région pyloro-duodénale faisant corps avec le foie. Le malade peut difficilement avaler, mais il ne vomit pas et n'a pas de selles noires. Le malade a actuellement reçu vingt-quatre injections d'extrait.

OBSERVATION V

(Dûe à l'obligeance du Docteur-Chef
et du Docteur BARTHÈS, d'Aïn-Taya.)

Mme X..., atteinte de cancer utérin, a été hospitalisée pour la première fois à l'hôpital civil de Mustapha à Alger il y a trois ans, et y a subi un traitement par le radium. Après une période de latence, elle commence à ressentir des douleurs dans le bassin et au niveau du nerf sciatique gauche. Elle rentre de nouveau à l'hôpital où elle est traitée une deuxième fois par le radium. Elle retourne ensuite chez elle où le Docteur CHEF a l'occasion de l'examiner et de commencer une série de six injections de 1/2 cm³ d'extrait n° 9 en octobre 1933. A ce moment, le membre inférieur gauche est atteint d'amyotrophie et de troubles trophiques de la peau, de plus il est le siège

de vives douleurs. Dès le début du traitement, l'administration d'extraits thébaïques, employés il est vrai à petites doses, est supprimée. La malade reçoit encore six injections de 1 cm³ d'extrait n° 22 trois fois par semaine. Le 19 novembre, la malade souffre toujours mais on a l'impression que sa douleur est moindre et en tous cas point n'est besoin de lui donner de la morphine. De plus, son appétit paraît meilleur à son entourage et son faciès un peu moins miné par la maladie. Six injections de 2 cm³ d'extrait n° 30 sont encore pratiquées. *Une amélioration manifeste commence à se manifester après la dix-huitième piqûre.* La malade est au repos depuis trois semaines, elle a engraisé, l'appétit est revenu et l'état général est amélioré (9 décembre 1933).

II. — METHODE DE PREPARATION DES EXTRAITS DE TUMEURS INJECTABLES

B. M. C.

On emploie des cancers très frais et non ulcérés. Les tumeurs doivent être utilisées, le plus rapidement possible, en général deux heures après l'extirpation.

1° La tumeur est *débarrassée du sang* et des humeurs par plusieurs lavages à l'eau physiologique. Ces lavages sont répétés jusqu'à ce que les tissus soient complètement blancs et qu'on n'obtienne plus dans les eaux de lavage la réaction de Meyer.

2° *les graisses sont éliminées* par un dissolvant approprié.

3° après broyage, le principe actif est extrait, *les matières albuminoïdes sont précipitées* et après filtration le liquide est stabilisé et réparti en ampou-

les. Chaque ampoule représente l'extrait de deux grammes de tissus néoplasiques environ.

Chaque série obtenue est vérifiée par injection d'une ampoule entière au lapin et par ensemencement sur bouillon qui doit rester stérile.

Nous ne pensons pas qu'il soit utile et même bon de relater les détails de cette préparation. Depuis le début de ces recherches, en effet, la technique — uniforme dans son ensemble et ses directives — a constamment varié dans ses détails. On comprendra que les auteurs s'appliquent à faire bénéficier chaque nouvel extrait de l'expérience passée.

III. — MODE D'EMPLOI

Au moment de l'emploi, l'extrait est dilué dans son double volume de sérum physiologique. Il est administré en injection sous-cutanée.

On injecte une fois tous les deux jours ou deux fois par semaine des doses progressivement croissantes d'extrait. On commence par $1/4$ cm³, puis $1/2$; $3/4$; 1 ; $1\ 1/2$; 2 cm³. Après un repos d'un mois on recommence une deuxième série en débutant par des doses plus fortes.

IV. — MODE D'ACTION DES EXTRAITS

Il est impossible, étant donné la complexité d'un

extrait de tumeur, d'expliquer son mode d'action sans tomber dans le domaine des hypothèses. Mais nous pouvons tout au moins écarter les actions dûes à certaines substances qui en sont éliminées. Le problème du déterminisme d'action des extraits y gagnera en clarté et le champ des hypothèses en sera d'autant restreint.

Dans les extraits B. M. C., il n'y a pas d'albuminoïdes (albumines, protéiques). On sait que les différentes toxines extraites des tissus cancéreux par ROGER et Mme GIRARD-MANGIN, en 1906-1907, par SEYDERHELM et LAMPE, en 1922, pour ne citer que celles-là ne seraient autres que des albumines ou albumoses, des acides nucléiques (ROUSSY, CARREL, RUBENS DUVAL), et de fait BARTOLI a pu injecter aux lapins jusqu'à 5 cm³ de l'extrait sans observer aucun phénomène toxique. *On peut donc éliminer une action toxique de l'extrait.*

L'action immunisante spécifique des globulines isolées par RUBENS DUVAL serait donc également hors de cause.

Cependant, les extraits contiennent des peptones à l'état de traces. Or, FIGARI par injections d'ultra peptones, WERNER avec des injections de lait ont obtenu des régressions importantes de tumeurs. BARTOLI pense que *les peptones ne fournissent pas la substance immunisante des extraits B. M. C.* On sait que les peptones donnent des solutions stables d'activité constante ; or, ses extraits manifestent leur maximum d'activité dans les trois mois qui suivent leur préparation, puis voient leurs propriétés s'atténuer avec le temps et finalement s'anuler au bout d'un an environ. De plus, on n'observe jamais chez les malades traités des phénomènes

d'anaphylaxie, comme le mentionne CITELLI, par exemple ; on ne peut donc attribuer l'action des extraits à un choc hémico ou colloïdoclasique non spécifique comme l'ont soutenu TUFFIER, JOLTRAIN, ROUSSY, MENDOLA et LORETO, FIGARI, CASPARI, LAHM, WERNER, LEWIN et KOTSENBERG, BEULE, etc., à propos d'extraits utilisés par d'autres auteurs.

Les graisses (lipides, lipoïdes, acides gras) sont également éliminées. On ne peut donc invoquer l'effet inhibiteur des lipoïdes sur la division cellulaire (CARREL et BAKER, ROFFO et ses élèves, BILLARD et MERCIER) ni celui des acides gras (LECLOUX) ni leur privilège d'exciter les centres hémolymphopoïétiques antiblastiques (DAKABURA).

Ces diverses actions possibles étant éliminées, il resterait à étudier les hypothèses suivantes. On pourrait injecter avec les extraits B. M. C.

1° *Un virus*. GYE, aurait isolé un virus ultra microscopique du filtrat de sarcome de poule de Peyton Rous et d'une culture obtenue en cultivant un morceau de tumeur dans du bouillon de HARTLEY. Ce virus peut être cultivé en anaérobiose. Le virus débarrassé de toutes substances adhérentes ne produit par inoculation ni tumeur, ni même lésion visible. Associé à des extraits de tumeur, il reproduit, au contraire, la lésion spécifique. L'extrait contient donc un produit cellulaire chimique strictement spécifique au point de vue espèce animale et au point de vue tissulaire, qui sensibilise les cellules et les soumet à l'action du virus. Le virus aurait été photographié par BARNARD.

La nature du virus reste encore évidemment enveloppée d'une obscurité, qu'elle partage d'ailleurs

avec les bactériophages et les principes lytiques. L'idée de l'assimilation du facteur cancérigène aux principes lytiques de BORDET (1925) semble avoir séduit plusieurs auteurs dont CARREL. Cette conception aurait l'avantage d'expliquer les faits d'immunité cancéreuse hétérogène constatés par de nombreux auteurs (MAISIN et STURM, IONESCU, Mlle MENDELÉEFF, etc...).

2° *Une substance provenant de la cellule cancéreuse elle-même : ferment, diastase, hormone*, qui agirait directement sur le métabolisme cellulaire (CUVIER et CARRÈRE, RUBENS DUVAL) et réaliserait une sorte « d'opothérapie pathologique » (RUBENS DUVAL).

3° *Une substance étrangère à la cellule cancéreuse, globulines du sang par exemple*, chargées d'anticorps élaborés au contact des cellules cancéreuses : anticorps cytolytiques ou antimicrobiens ou antitoxiques.

Nous n'insistons pas, toutes ces hypothèses sont possibles et doivent être étudiées. D'ailleurs, en dépit de notre ignorance de l'agent causal du cancer, notre thérapeutique se fonde aussi bien sur la réalité des réactions de l'organisme vis-à-vis du cancer.

V. — RESULTATS

1° Il est évident que les résultats ne peuvent être considérés comme extrêmement brillants *quoad vitam* et il n'est jamais venu à la pensée des expé-

rimentateurs de les considérer comme tels. La tumothérapie n'est encore, à l'heure actuelle, qu'une méthode palliative. Cependant, *nos observations confirment les conclusions de nos prédécesseurs.*

Au point de vue des symptômes, on observe une diminution des douleurs (observ. II) et même une disparition complète (observ. I et IV). Les hémorragies diminuent ou tarissent (observ. IV). Les ulcérations tendent à se cicatriser (observ. I). On observe des régressions importantes de masses tumorales et ganglionnaires (observ. II).

Au point de vue général, on observe un retour de l'appétit et des forces ; le malade engraisse et son moral devient meilleur ; enfin, il perd son teint cachectique.

Dans un cas (observ. II), on a l'impression d'avoir obtenu une survie inespérée qui dure depuis un an malgré de grosses hémorragies.

Si minimales que soient ces résultats *quoad vitam*, ils sont cependant réels. On les appréciera plus justement si l'on considère l'état de cancérose avancée dans lequel se trouvaient nos malades lorsque l'oncothérapie a été instituée. On conçoit qu'arrivé à ce stade d'envahissement et de déchéance, l'organisme soit incapable d'obéir aux sollicitations d'une médication biologique. Et cependant même dans ces cas (Observ. II et III), il est apparu très nettement au médecin traitant que les malades tiraient profit de la médication et s'éteignaient doucement, avec un minimum de souffrance.

CHAPITRE QUATRIÈME

Indications actuelles de l'oncothérapie

Les résultats obtenus sont donc suffisants pour que l'oncothérapie occupe dorénavant une certaine place dans la thérapeutique du cancer.

On peut l'employer seule à titre palliatif. On observe une diminution des douleurs et des hémorragies, une tendance à la cicatrisation et à la régression des masses tumorales, le relèvement de l'état général et quelquefois une survie inespérée.

Dans la majorité des cas, elle doit être l'adjuvant de choix de l'intervention chirurgicale, soit qu'elle prépare le malade à l'exérèse par une action heureuse sur l'état général, soit qu'elle prévienne les récidives post-opératoires en augmentant les réactions de défense de l'organisme. Enfin, elle permet de pratiquer une intervention conservatrice non mutilante (CITELLI).

Enfin, la question d'une vaccination préventive commence à se poser. S. DE NABIAS tout récemment (1933) a observé que les extraits agissent d'une façon remarquable sur les lésions préneoplasiques : métrites séniles, mammites chroniques, etc..

CUVIER et CARRÈRE nous paraissent avoir très

bien délimité le champ d'action actuel de la tumoro-
rothérapie.

1° On doit l'employer à titre préventif lorsqu'on redoute la dégénérescence d'une tumeur bénigne.

2° Lorsque le diagnostic précoce du cancer est fait, il faut pratiquer l'extirpation et administrer les extractifs dans le but d'éviter les récides.

3° Dans les cas inopérables, les extraits ont une action palliative et permettent même d'obtenir quelquefois des survies inespérées.

CHAPITRE CINQUIÈME

Avenir de l'oncothérapie

A chacune des grandes étapes de l'histoire de la médecine, les progrès sont presque toujours l'effet direct du perfectionnement d'une technique. » (ROUSSY.)

« Les secrets de la nature sont plus souvent trahis par des circonstances fortuites qu'ils ne lui sont arrachés par nos efforts scientifiques. »

(LAENNEC.)

Nous croyons, disent CITELLI, RUBENS DUVAL, LUMIÈRE, CUVIER et CARRÈRE que par suite d'une technique plus complexe dans la préparation des extraits — mais dont la réalisation est retardée par l'absence de moyens importants — on pourra obtenir ultérieurement des produits bien plus actifs, ainsi d'ailleurs que cela s'est produit pour l'obtention de l'insuline par rapport aux extraits de pancréas primitivement étudiés par GLEY.

Nous voudrions montrer dans ce chapitre :

1° Que bien souvent les échecs imputés à l'oncothérapie sont dûs à ce que le traitement a été institué trop tard au moment où l'organisme envahi par le cancer était incapable de faire les frais

d'une réaction et de triompher du mal et cela d'autant plus que les extraits actuels ne semblent pas encore assez actifs.

2° Ces facteurs d'échec peuvent être éliminés. D'ores et déjà, nous envisageons des progrès à faire dans la technique de préparation des extraits permettant d'isoler la substance immunisante seule active. Il faudrait ensuite obtenir un produit dosable d'activité constante, par conséquent plus maniable; enfin, il reste à apprendre à se servir des extraits.

I. — RAISONS POUR LESQUELLES L'ONCOTHERAPIE A ENCORE DONNÉ PEU DE RESULTATS

1° *Cette méthode a été souvent employée sur des malades à la dernière extrémité.*

Il n'est pas superflu de souligner que dans la majorité des cas les essais thérapeutiques ont été tentés sur des malades *in extremis*, des moribonds abandonnés des chirurgiens. Or, la tumorothérapie a pour but d'aider l'organisme dans ses réactions et suppose que celui-ci puisse encore y prendre une part active ; et de fait, lorsque cette thérapeutique est employée très tôt, les résultats sont bien meilleurs. Ce fait ressort d'une publication récente de S. DE NABIAS. Celui-ci, après avoir essayé le vaccin de CUVIER et CARRÈRE pendant l'année 1932, conclut que l'extractif entraîne plus souvent la dispa-

rition des lésions prénéoplasiques, mais a peu d'efficacité sur les néo en évolution. Cela se conçoit.

En outre, l'expérience a montré aux expérimentateurs que l'action thérapeutique pour être efficace doit être continue et prolongée. *Le processus de la régression spontanée ou provoquée du cancer est un processus d'évolution lente.* Nos quelques essais personnels nous ont appris qu'il ne fallait pas escompter une régression avant quatre à six mois de traitement. Aussi, CUVIER et CARRÈRE recommandent de poursuivre pendant six mois la période de traitement actif, puis de maintenir très longtemps un traitement d'entretien. Rappelons que Calmette, pour obtenir son sérum antivenimeux, estime qu'un délai de seize mois est nécessaire. Combien de cliniciens ont persévéré aussi longtemps ? Et pourtant le succès de la thérapeutique en dépendait peut-être.

On ne doit donc rien attendre de l'emploi de l'oncothérapie in extremis et l'on doit tenir compte dans l'appréciation des résultats de l'état général du malade, du moment où a été commencé le traitement et de sa durée. *En résumé, il faut donner à l'organisme le temps et la possibilité de réagir.*

2° Imperfections des extraits actuels.

Les extraits de tumeur, cliniquement, se sont montrés « capables de faire beaucoup de bien ou beaucoup de mal » (RUBENS DUVAL). On s'est efforcé alors de connaître le pourquoi de ces actions contradictoires ; on a cherché à connaître la composition chimique qualitative et quantitative des extraits, les propriétés biologiques de leurs composants vis-à-vis du processus cancéreux, de façon à

pouvoir obtenir par la suite des préparations plus actives et plus maniables.

a) *Composition chimique des extraits.* .

CALICETTI, en 1925, a fait l'analyse chimique comparative des autolysats préparés suivant la méthode de BLUMENTHAL et des extraits selon CITELLI. Dans l'autolysat, la quantité d'azote total est plus élevée; les substances protéiques et les produits de scission s'y trouvent, en général, en quantité plus considérable. Dans l'extrait, le taux de l'azote protéique est de 57 à 73, l'azote des peptones et des produits plus simples représente de 4 à 9 % de l'azote total, alors que dans l'autolysat l'azote protéique atteint 39 à 52 % et celui de produits plus simples 16 à 22 % de l'azote total. La quantité de cholestérine totale est plus grande dans les autolysats que dans les filtrats. Il existe de légères variations dans le contenu de la graisse neutre et des phosphatides. On constate également de très minimes différences entre les divers composants lipocytiques, d'un filtrat à l'autre ou d'un autolysat à l'autre.

La légère augmentation de cholestérine totale, l'importance des produits de scission, l'action toxique des peptones, la perte de spécificité des aminoacides, sont par CALICETTI les causes de la moindre efficacité thérapeutique des autolysats.

Il existe donc dans les extraits des protéiques plus ou moins dégradés et des lipoïdes.

b) *Propriétés des diverses substances contenues dans les extraits.*

L'action tantôt aggravante, tantôt nulle, tantôt favorable des extraits pouvait faire penser *à priori* qu'ils se composaient d'un mélange complexe et variable de substances activantes et de substances inhibitrices du processus cancéreux. C'est ce qu'effectivement ont montré la clinique et l'expérimentation.

Nous passerons sur l'action inhibitrice ou excitatrice d'un produit opothérapique dans l'apparition et le développement des néoplasmes. La pratique médicale offre journellement des exemples d'états pathologiques extrêmement variés, favorablement modifiés par une telle thérapeutique. Ils montrent que toute tumeur ne se développe pas en dehors de l'organisme et que les cellules cancéreuses lui demeurent tributaires dans une certaine mesure, car il leur permet la vie.

1° *Des substances activantes* ont été trouvées par CARREL, dans les tissus embryonnaires qui sont caractérisés par un rythme mitogénétique accéléré et ressemblent, à ce point de vue, aux tissus cancéreux. Il les nomma tréphones excito-cellulaires. CENTANNI appela blastines des substances élaborées au sein même des cellules malignes et qui exciteraient sa croissance. Ces substances ne sont autres que les nécrohormones décrites par CASPARI. VINCENTE BISCEGLIE, en 1926, conclut d'un travail sur les blastines de CENTANNI, qu'il existe vraiment dans les cellules cancéreuses elles-mêmes des substances exerçant une irritation continue, illimitée, sur les cellules. RUBENS DUVAL admet que toute cytolysé de cellules cancéreuses produirait des excitants spécifiques de la variété cellulaire dont elles proviennent. Les travaux de DUSTIN sur les poisons caryo-

clasiques, nous ont appris que les nécroses cellulaires provoquées expérimentalement dans certains organes telles que le thymus, l'intestin, sont suivies d'une poussée karyokinétique réparatrice. Il en serait de même pour le cancer.

Ces substances sont des protéoses (CARREL), substances azotées complexes. SEITARO OGURA, en 1926, montre que le principe toxique d'un extrait du carcinome utérin réagit positivement à tous les réactifs des protéines et doit être identifié à la portion de globulines des extraits. Une analyse de Mlle MENDELEEFF (1932) montre que la substance activante présente une réaction biurique fortement positive, des traces d'acide lactique et une absence complète de glucose. WATERMANN dans un travail sur la parthogénèse a montré que certains produits d'autolyse, notamment les acides gras, se sont révélés de puissants stimulants de la prolifération cellulaire.

Expérimentalement, J. F. MARTIN et P. H. BARRAL ont montré, en 1931, que l'injection d'extraits de sarcome de Jensen a entraîné dans un certain nombre de cas la reprise de croissance d'un sarcome réactif.

En clinique, BONNEAU a eu dans certains cas l'impression d'une suractivation du processus cancéreux. RUBENS DUVAL a observé dans un cas une réaction tellement violente qu'il n'osa pas continuer le traitement. Il l'attribue à la richesse en acide nucléique et en diverses impuretés des extraits ; enfin, il a eu deux cas de morts qu'il attribue à la dilution trop grande des globulines.

Ces substances seraient spécifiques, d'après RUBENS DUVAL, des tissus néoplasiques puisque d'une part les extraits des tissus normaux adultes

n'ont pas cette même action activante sur l'accroissement des tumeurs. (DREW, MOTTRAM, CARREL, EBELING) et, d'autre part, les extraits tumoraux n'ont sur les tissus normaux qu'une action variable et inconstante. (BISCEGLIE.)

2° On a pensé mettre également en évidence, dans les extraits, une *toxine cancéreuse*. (H. ROGER et Mme GIRARD-MANGIN. SEYDERHELM R. et LAMPE W. 1924). Pour ROUSSY, leur existence n'est pas démontrée : les produits incriminés seraient des albumines, substances toxiques, analogues aux venins (RUBENS DUVAL).

3° Par contre, l'existence d'une *substance inhibitrice* est également démontrée expérimentalement et cliniquement. MAISIN et VAN VYVER, en 1926, en injectant à la souris, par voie sous-cutanée, une émulsion de tumeur du goudron n'ont pas pu réaliser de protection efficace contre l'évolution du cancer du goudron, mais sont parvenus à la retarder. LUMSDEN, en 1927, a observé la régression du sarcome du rat de Jensen par des injections répétées d'une solution au formol à 1 % au niveau de la tumeur. Il y aurait mise en liberté d'une substance issue des cellules tumorales, qui produirait une immunité générale. Ce même auteur, à la suite d'un ensemble d'expériences concordantes, affirme qu'il est possible de produire expérimentalement des corps spécifiques antimalins. Mlle MENDELEEFF, en 1930, a montré que des substances actives retirées d'un liposarcome broyé employées comme antigènes provoquent l'élaboration d'anticorps spécifiques. FIBIGER et MULLER, utilisant comme vaccin du tissu embryonnaire, n'ont pas constaté de retard dans l'évolution du cancer du goudron, mais un

plus faible pourcentage de métastases. Les résultats ont été plus favorables en ce qui concerne l'action du vaccin spécifique sur le cancer greffé de la souris. On peut conclure que *les vaccins sont d'autant plus actifs que leur spécificité, c'est-à-dire leur analogie ou leur homologie est plus parfaite.* (TIFFENEAU). LAHM conteste cette spécificité.

Enfin, les résultats thérapeutiques dont quelques-uns très démonstratifs permettent d'affirmer cette action inhibitrice des extraits. Dans 15 à 20 % des cas, cette action apparaîtrait même comme spécifique. (CUVIER et CARRÈRE.)

Notons, d'après KORENTCHEWSKY, qu'une même substance pourrait avoir suivant les doses une action excitante ou inhibitrice. Ce fait expliquerait certaines contradictions dont voici un exemple : pour WATTERMAN, les acides gras exciteraient la division cellulaire ; pour LECLoux, elle l'inhiberait.



En résumé, il apparaît que *les extraits de tumeur sont des produits très complexes; ils contiennent une substance pouvant être utilisée comme vaccin — en quantité minime d'après RUBENS DUVAL — mais liée à d'autres substances qui entravent son action* : substances activantes du processus cancéreux, substances toxiques. Bref, un extrait suffisamment actif n'est pas encore au point et la vaccination anticancéreuse apparaît encore comme une méthode thérapeutique à perfectionner.

II. — PROGRES A REALISER

Pour obtenir de meilleurs résultats, il faudrait disposer d'un produit contenant les substances immunisantes seules actives, d'un produit dosable d'activité constante, ensuite il faudrait apprendre à s'en servir.

1° Obtention de la substance immunisante seule active.

Les auteurs se sont efforcés de l'isoler à l'état de pureté, malheureusement *si l'on conçoit que cette technique puisse être précisée, elle n'est pas encore fixée et des progrès restent à faire dans cette voie.*

a) Les travaux de ROGER, de THOMAS, de CUVIER et CARRÈRE, de RUBENS DUVAL ont montré que les extraits de tumeurs fraîches contiennent des albumines hétérogènes toxiques, analogues aux venins, qui lèsent les tissus sains et provoquent des hémorragies, mais qu'après autolyse ces extraits ne détermineraient plus d'accident. Cependant, les autolyssats ne sont pas parfaits. Certains produits d'autolyse: protéoses (CARREL), acides gras (WATTERMANN) excitent la prolifération cellulaire et sont remarquablement actifs même à doses infimes. SEYDERHELM et LAMPE montrent que la richesse du tissu cancéreux en différents ferments protéolytiques et glycolytiques en particulier pourraient être une cause de moindre efficacité des extraits de cancer préparés à la façon habituelle, par leur action fermentative. Cette supposition serait d'autant plus fondée que l'insuline qui est facilement détruite par la trypsine de l'extrait pancréatique n'a pu être trouvée jusqu'à la découverte d'une nouvelle méthode

d'extraction. Il faudrait donc écarter toutes ces substances.

Par contre, CALICETTI montre, nous l'avons vu, que l'importance des produits de scission et la perte de spécificité des amino-acides sont les causes de moindre efficacité thérapeutique des autolysats.

MILLE MENDELÉEFF *s'est attachée particulièrement à isoler la substance active*. En 1930, elle a démontré que le sarcome de cobaye et de souris contient dans sa composition tissulaire deux substances distinctes, l'une activante, l'autre inhibitrice. *Pour isoler ces substances du complexe protéique des extraits néoplasiques et les séparer l'une de l'autre, elle a eu recours à une méthode de dialyse.* Voici brièvement sa technique. Elle prélève aseptiquement la tumeur d'un cobaye ou d'une souris, la broye dans un flacon contenant de grosses perles et lui ajoute quatre fois son volume de sérum de Locke, puis met dans un tube à réactif 1 cm³ de tumeur et 1 cm³ d'agar-agar (solution à 1 % dans le chlorure de sodium à 8,5 %). Elle verse sur certains de ces culots solides 5 cm³ de Locke. Sur d'autres 5 cm³ d'eau distillée et abandonne le tout à l'étuve à 38° pendant quarante-huit heures.

La substance activante diffuse rapidement dans l'eau distillée et cette solution aqueuse devient stimulante in vivo. La substance inhibitrice diffuse plus lentement du milieu solide vers la solution alcaline et la solution de Locke devient riche en substances inhibitrices in vivo.

Elle a ensuite tenté (1932) de condenser ou de cristalliser les solutions, en appliquant la méthode décrite dans les travaux de SITTENFIELD, JOHNSON et JOBLING, d'une part, MURPHY CLAUDE et STERN, d'autre part. Ces auteurs ont constaté qu'en rame-

nant le filtrat du sarcome de poule au pH^1 , la solution forme un précipité. Mlle MENDELEEFF a ramené sa solution au pH^1 par le phalate acide de potasse M/5. Le précipité dissout de Locke au $\text{pH}^{1,2}$, injecté sous la peau d'animaux porteurs d'une tumeur, favorise et stimule la croissance des tissus néoplasiques in vivo. La substance activante est donc précipitable par le phalate acide de potasse.

Mlle MENDELEEFF poursuit ces travaux intéressants dans le laboratoire du Pr. PHILIPSON à Bruxelles.

L'isolement de la substance active n'a donc pas encore été réalisé, sa séparation d'avec les substances excitantes ou toxiques est très malaisée et d'importants progrès sont à réaliser à cet égard.

b) Une question connexe est celle-ci: *cette substance doit-elle être atténuée pour être active*. C'est l'avis de CUVIER et CARRÈRE, RUBENS DUVAL, J. THOMAS. Ce n'est pas celui de CITELLI, CASPARI et ASCOLI ont démontré qu'en essayant de rendre le matériel humoral non virulent, on ne fait qu'augmenter sa toxicité, en diminuant en même temps ses propriétés immunisantes. KELLOCK, CHAMBERS, SCOTT et RUSS ont montré que les tissus cancéreux irradiés avec des doses trop fortes perdent leur pouvoir immunisant ; le même phénomène se produit si on y ajoute des antiseptiques. Il est probable qu'il y a une atténuation optima. L'expérience a montré à BARTOLI que ses extraits présentaient leur maximum d'activité après un vieillissement de trois mois.

2° *Obtention d'un produit dosable d'activité constante.*

L'usage empirique des extraits a montré aux ex-

périmentateurs toute l'importance de sa posologie. CUVIER et CARRÈRE attribuent les mécomptes de leurs prédécesseurs à une posologie défectueuse. En effet ceux qui comme DELBET ont employé de grandes quantités de tissus néoplasiques broyés n'ont en général obtenu aucun résultat. Or, CUVIER et CARRÈRE obtiennent des résultats avec une goutte d'extrait très dilué, administré par doses fractionnées, trois fois par jour. Bien plus KORENTSCHEWSKY a montré expérimentalement que les extraits se montrent excitants ou modérateurs suivant les doses. A ce titre, la nécessité d'employer un produit d'activité constante, dosable, se fait vivement sentir, surtout lorsque l'on emploie un extrait polyvalent. (Il est probable, en effet, que les différentes espèces de tumeur ne contiennent pas la même quantité de substances immunisantes.) CUVIER et CARRÈRE ont entrepris les premiers l'étalonnage biologique des extraits. Ils ont eu recours à défaut d'un étalonnage biologique précis (unité animale) à l'appréciation des toxi-albumines de l'extractif des tumeurs en employant le réactif de CHIBRET et IZARN et la méthode des opalescents, l'opalescence étalon est déduite des meilleurs effets thérapeutiques observés. Une thèse entreprise à l'école vétérinaire de Toulouse permettra peut être de trouver un test animal.

3° Il faudrait ensuite *apprendre à se servir des extraits*. Toute une série de facteurs importants pour l'obtention de bons résultats sont étudiés dans les dernières publications de CITELLI, CUVIER et CARRÈRE, RUBENS DUVAL. *Un grand principe doit guider l'administration des extraits : la tumorothérapie ne peut être que l'auxiliaire des réactions de défense de l'organisme. On devra par une stimulation modérée, lente, progressive et soutenue, exer-*

cer sur l'évolution du processus cancéreux une action régressive inverse. C'est dire que la tumoro-thérapie doit s'adapter aux cas cliniques et être conduite d'une façon différente suivant les résistances organiques du malade à qui l'on a à faire. On doit tenir compte de l'étape du mal, de l'âge et de la résistance du malade, des idiosyncrasies. *On devra notamment éviter tout phénomène de choc susceptible de provoquer une cytolysé trop brutale qui aggraverait l'évolution du cancer.* Il est probable également que le traitement des noévomes malins par exemple nécessite une technique différente de celle qui réussit pour tel ou tel cancer épithélial. De ce point de vue, toute une série de facteurs se sont révélés à l'usage d'une grande importance et demandent à être étudiés.

La *dilution* intervient dans l'activité du produit. CUVIER et CARRÈRE ont recommandé de faibles dilutions tout en se gardant des dilutions infinitésimales qui sont dangereuses. RUBENS DUVAL souligne l'importance en immunologie de la question des doses, il rappelle les travaux de MARTINY et PRÉTET : un sérum précipitant dilué à 1/10.000 et même davantage donnera une forte réaction de précipitation, alors que, dilué à 1/100^e il ne montrera aucune précipitation appréciable. L'importance de la dilution est vérifiée en clinique. RUBENS DUVAL a dû abandonner certaines dilutions trop étendues qui furent mal tolérées par certains malades (dans deux cas il y eut même des accidents mortels). De fait pour le Docteur LEROY, « les hautes dilutions pourraient être nuisibles. C'est une erreur de croire qu'en diluant de plus en plus un principe mauvais, on atténue progressivement sa puissance. Il se développe, au contraire, en fonction de l'absence quantitative

et progressivement avec elle une puissance biologique bénéfique ou redoutable selon la qualité originelle ».

Le *mode d'administration* n'a pas moins d'importance. CUVIER et CARRÈRE insistent sur le fractionnement des doses et la voie buccale pour créer une sorte de « climat intérieur » continu. Ces vues ont été confirmées par HINGLAIS en ce qui concerne l'action de hormone ovarienne sur le rat (Académie de Médecine, janvier 1931). Il a prouvé que l'unité-rat buccale est égale à l'unité-rat hypodermique, mais que la dose nécessaire pour rétablir le cycle sexuel par voie buccale est sans effet si on l'administre en une seule fois; que l'on obtient par contre le résultat recherché si la même dose est absorbée en six prises dans la journée. IONESCU, en 1932, croit que l'antigène cancéreux, qui par voie par-orale se montre toxique et favorise la croissance tumorale, est capable par voie per-orale de donner naissance aux phénomènes de résistance.

Enfin, nous l'avons déjà signalé, le traitement pour être efficace doit être continu et prolongé. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point.

*
**

En définitive, nous faisons encore œuvre purement empirique, en fait sinon en principe, en essayant l'oncothérapie des tumeurs malignes. Ce pendant, les premiers résultats montrent que nous sommes engagés dans une bonne voie. Dans un avenir prochain, espérons-le, les travaux poursuivis dans les trois directions que nous avons indiquées permettront sans doute de sortir de cette empirisme et d'appliquer le traitement d'une façon plus scien-

tifique. Cette espérance n'est pas un acte de foi, elle est fondée sur les progrès réels déjà accomplis. On n'observe plus à l'heure actuelle de greffes cancéreuses au lieu d'injection comme cela est arrivé au début à BLUMENTHAL et DELBET, ni même de phénomènes toxiques violents comme cela est arrivé à RUBENS DUVAL lors de ses premiers essais. D'autre part, si RICHEL et HÉRICOURT en 1895 n'arrivaient à prolonger leurs malades que de 1 à 3 mois au plus, on arrive maintenant, en 1933, à obtenir des survies qui se maintiennent depuis plusieurs années dans certains cas.

Conclusions

I. — Les réactions de défense de l'organisme contre le cancer sont réelles. Elles légitiment l'essai d'une thérapeutique biologique du cancer.

II. — La thérapeutique du cancer par les extraits de tumeurs a été expérimentée par d'assez nombreux auteurs, mais quelques rares chercheurs seulement ont jusqu'ici persévéré dans ces essais.

III. — Cette thérapeutique a donné jusqu'ici des résultats parfois contradictoires mais néanmoins réels. Encore, faut-il tenir compte de deux circonstances défavorables à l'obtention de bons résultats.

a) On l'a le plus souvent employée dans des cas désespérés, c'est-à-dire sur des cancéreux déjà très avancés, sinon cachectiques.

b) Cette thérapeutique en est encore à des essais et a besoin d'être mise au point.

IV. — D'ores et déjà, on peut espérer aboutir à un perfectionnement de cette méthode thérapeutique par :

a) l'isolement de la substance immunisante seule active ;

b) un étalonnage biologique des extraits.

V. — Tels qu'ils sont, les résultats obtenus jusqu'à présent sont réels et suffisants pour qu'on puis-

se déjà attribuer à la tumorothérapie des indications.

VI. — La tumorothérapie est indiquée :

a) à titre préventif, lorsqu'on redoute la dégénérescence d'une tumeur bénigne.

b) avant toute exérèse chirurgicale afin de permettre à la chirurgie une intervention conservatrice au maximum, et dans le but de prévenir les récives.

c) dans les cas inopérables, elle doit être employée d'emblée à titre palliatif, puisqu'elle a même permis (dans 20 % des cas) d'obtenir des survies inespérées.

d) enfin, dans les 4/5 des cas, elle a eu une action très nette sur les symptômes généraux, et notamment elle supprime ou atténue la douleur.

VII. — Les essais personnels du Professeur MONTPELLIER et de ses collaborateurs poursuivis à l'aide des extraits Bartoli (B. M. C.) préparés suivant une technique spéciale — essais dont nous rapportons ici les résultats — ont nettement confirmé les résultats obtenus par les quelques auteurs qui se sont occupés de la question, en France et à l'Etranger.

VIII. — Les extraits B. M. C. paraissent avoir sur les extraits des autres chercheurs, le gros avantage d'être atoxiques, parfaitement tolérés et incapables de provoquer des phénomènes de choc. Encore que l'on soit tenu d'être très prudent dans l'affirmation de leur mode d'action, ils nous paraissent agir :

a) non pas à la manière des protéines (comme dans les extraits de RUBENS DUVAL),

b) non pas à la manière d'une diastase (comme dans les extraits de CUVIER et CARRÈRE)

Mais comme un véritable vaccin spécifique.

Bibliographie

CONCERNANT LE TRAITEMENT DU CANCER PAR LES EXTRAITS DE TUMEUR

En raison des modestes ressources de la bibliothèque universitaire d'Alger nous n'avons pu lire tous les mémoires que nous citons. Pour quelques-uns, nous avons dû nous contenter d'analyses ; quelques-uns ne sont que cités.

ANTONIOLI et VILLTA. — *Minerva Médica*, 10 Maggio, n° 13, 1927.

ASCOLI M. — Studien zur Geschwulstimmunität Mitteilung Ueber die Wirkung der Vorbehandlung von Tumoren bei mit einem Komplexem Metallsalz auf Virulenz und Immunisierungsvermögen. *Zeitsch für Krebs*. Berlin, 1924, Vol. 21, p. 160.

AUBER, cité par RUBENS DUVAL. — In thérapeutique médicale (Pr. Loeper), t. V, p. 376, Masson éd.

AVRAMOVICI (AUREL). — La guérison spontanée d'un cancer de la lèvre. *Lyon Chirurgical*. Mai-Juin 1927, n° 3, pp. 257-268.

BAUER, LATZEL et WESSELY. — *Zeitschr. für Klinisch Medizin.*, Vol. 81, année 1915.

BAUM. — Guérison spontanée des tumeurs malignes. *Médecin klinik*, n° 32, 6 août 1911 et *Médecin Gesellschaft Kiel*, mai 1911.

BERTRAND. — *Annales de la Soc. de Méd. d'Anvers*, 1909.

- BISCEGLIE VINCENZO. — Der Einfluss der Krebsfiltrate auf die Entwicklung des in vivo und in vitro verpflanzten mausedenocarcinoms. *Zeitsch für Krebs*, Berlin 1926, vol. 23, p. 340.
- BLUMENTHAL. — Der Gegenwärtige Stand der Behandlung der Bösartige Gerschwülste Vaccinationsthépie, *Berliner Klin Wochenschrift*, 1913, n° 50, p. 2.333.
Deutsch Med. Woch, 1920
Berliner Klin. Woch, 1921.
- BOYD (WILLIAM). — Tissue resistance in malignant disease *Surgery, Gynecology and obstetrics*, Chicago, 1921, vol. 32, p. 306.
- BROECKAERT J. — Contribution à l'étude de la guérison spontanée de certaines humeurs malignes. *Ann. de la Soc. de Chir. Belge*, t. XXI, n°s 6-7, Juin-Octobre 1913, p. 172.
- CALICETTI (PIÉTRO). — Recherches sur le contenu en substances protéiques et en lipoïdes des autolysats néoplasiques et des filtrats selon CITELLI. *Les Néoparis*, 1925, t. IV, p. 287.
- CASPARI W. — Betrachtungen über das Krebsproblem, besonders von Standpunkte der Immunität. *Zeitschr für Krebs*, Berlin 1922, t. XIX, p. 74.
- CASPARI W. — Studien zur geschwultstimmunität Mitteilung. Kann man mit abgeschwächtem tumormatériau gegen nachimpfung immunisieren. *Zeitsch für Krebs*, Berlin, 1924, vol. 21, p. 131.
- CASPER. — Guérison spontanée du cancer. *Analyse in Index Anal. cancer* 1928, p. 32.
- CHAMBERS H. SCOTT G. M. et RUSS. — Experiment. upon immunity to tumors growth. *The Lancet*, Londres, n° 5, 136, t. CH, 4 février 1922.
- CITELLI. — *Bolletino dell'Academia Gioenia di scienze naturali in Catania*, Aprile 1915.
— *Atti dell'Ac. Gioenia di Scienze natur. in Catania*, série V, vol. IX-Guigno, 1916.

- Risultati degni di considératione per la térapia e la pathologia dei tumori maligni da me ottenuti nel uomo con un método personale di autovaccino-thérapie. *Atti Ac. Gioenia*, vol. XII, série V, Mémoire 12, 1919.

Note lue par Darrier. *Bulletin du cancer*, n° 5, page 108, 1919.

Resultati odierni della mia vaccinica dei tumori maligni umani. *Atti-Academia Gioenia di Scienze naturali*. Catane, 1927, pp. 1 à 12.

Comunicazione fatta e présentée al Congresso internazionale di oto-rhino-laryngologia di Copenhagen il 31 Luglio 1928.

La mia cura vaccinica dei tumori maligni, *Tumori*, fasc. II, 1929.

Résultats de mon traitement des tumeurs malignes humaines. *Oto-rhino-laryngologi Italiana, Bologna*, t. I, n° 3, pp. 317-329.

CITELLI. — Riassunto dei risultati da fui' ora ottenuti nei cancroosi con la mia cura. *Minerva Médica*, Turin 1931, n° 23, pp. 861-865.

Traitement des tumeurs malignes en oto-rhino-laryngologie par vaccination (*Presse Med.*, n° 97, 3 déc. 1932, II^e Cong. int. d'oto-rhino-laryng., Madrid, 27-30 sep. 1932.)

COCA et GILMANN. — *The Philippine Journal of Science*, 1909.

COCA. — *Zeitschr fur Krebsforsch.*, vol. II, 1911.

CONTAMIN. — *Le cancer expérimental*, Paris 1910, Masson, éd.

CUVIER et CARRERE. — Communication à la Société de Médecine et Chirurgie de Bordeaux, 10 juin 1930.

Hygiène social, juillet 1930.

Action chez les cancroeux d'extraits vieillis de tumeurs par voie buccale et à doses infinitésimales. (*Bulletin de Biologie clinique*, n° 32, avril 1930, p. 13.)

— Action chez les cancéreux d'extraits de tumeurs administrés par voie buccale à doses faibles et fractionnées. (*C. R. Acad. des Sc.*, 4 août 1930.)

— Essais de traitement des néoplasmes par extraits de tumeurs. (*Bulletin de Biologie clinique*, numéros d'avril, juillet, octobre 1930.)

Etude des extraits de tumeurs dans le traitement des néoplasmes. *Les Néoplasmes*, sept.-oct. 1930.

Les extraits de tumeurs. Thérapeutique biologique dans la pratique journalière. (*Bulletin de Biologie clinique*, janvier, avril, juillet, octobre 1931.)

Les extraits de tumeurs dans le traitement des néoplasies. (*Union Med. du Nord-Est*, 1931, n° 3, mars, p. 38.

Carnet Médical Français, mars, septembre 1931.

— *Rapport du Docteur DARTIGUES à la Société de Médecine de Paris*, 10 avril 1931.

Index Médical, mai, novembre 1931.

Communication au XVIII^e Congrès d'hygiène. Paris, octobre 1931.

— Extraits de tumeurs chez les cancéreux. *Bull. Méd. de Bordeaux*, novembre 1931.

— Nouveaux essais de traitement des néoplasmes avec les extraits de tumeurs. (*Gazette heb. des sc. med. de Bordeaux*, 19 juillet 1931.)

Nouveaux essais de traitement des néoplasmes par les extraits de tumeur. (*Soc. Med. et de Chir. de Bordeaux*, séance du 2 juillet. *Gaz. heb. des sc. med.*, n° 38, 20 sept. 1931.)

Résultats de trois années d'études sur l'action d'un extractif de tumeurs chez les cancéreux. (*Gaz. heb. des sc. méd.*, n° 34, 21 août 1932.)

Un extractif des tumeurs dans le traitement des cancers. (Edit. Delmas, 6, place Saint-Christoly, Bordeaux, 1932.

Communication à la Soc. de Méd. et de Chir., Bordeaux, 4 juillet 1931 et 7 janvier 1932.

L'extractif de tumeurs dans les néoplasies. (*Bulletin de Biologie clinique*, janvier 1932.)

— L'extractif de tumeurs par voie buccale dans le traitement des néoplasies. (*Concours Med.*, 7 fév. 1932.)

G. CUVIER. — L'extractif de tumeurs dans la pratique médicale. (*Bulletin de Biologie clinique*, avril 1932.)

CUVIER ET CARRERE. — Communication du Docteur DURAND-DASTÈS à la Soc. de Méd. de Chir. et de Phar. de Toulouse, février 1932.

Les bases physio-pathologiques de l'action d'un extractif des tumeurs. (*Vie Médicale*, n° 1, 10 janvier 1933.)

DAKABURA W. — Immunity to transplanted cancer induced by injection of olive oil. *Journal of Exper. med. Baltimore*, 1922, vol. XXXV et le *Cancer Actualités Méd. Chir.*, Paris, 1911, pp. 473-501.

DELBET P. — Deux conférences inter. pour l'étude du cancer. Paris, 1910.

Essai de thérapeutique des cancers inopérables. *Bull. du cancer*, t. VII, pp. 176, 1914.

DIEULAFE E. — Un extractif des tumeurs dans la pratique médicale. (*Bulletin de Biologie Clinique*, juillet 1932, n° 41.)

DUPORGE M. H. — Du traitement des néoplasmes chez le chien par un extractif de tumeurs. (*Bulletin de Biologie clinique*, avril 1933, n° 44.)

FALCONI G. — Société médico-chirurgicale d'Ancone, 1924.

FERSELL. — La lutte contre le cancer. *Rapp. au III^e Cong. intern. de Radiologie à Paris*, 26 juillet 1931.

FIGARI F. — Dati sperimentali e clinici sulla terapia immunisante delli neoplasie. XXXVI^e *Congrès med. int. Giorni di clinica med.*, 30 décembre 1930.

I dati sperimentali e clinici sulla terapia immunizante delle Néoplasie.

- Diagnosi precoce e terapia immunaria di neoplasmî.
- *Riforma Medica*, Naples, 1931, n^{os} 7 et 11, pp. 250, 254 et 407, 430.
- FLECH. — Guérison spontanée du cancer. Analyse in *Index Anal. Cancer*, 1928, p. 32.
- GHEORGHIOU I. — L'immunité et la vaccinothérapie anticancéreuse chez les plantes. *C. R. S. B.*, Paris, 1932, 17 février, p. 1.387.
- GIDEAU-WELLS. — La résistance de l'organisme humain vis-à-vis du cancer. *The Journal of the American Association*, 22 mai 1909, pp. 731-741.
- GIBIER. — De la sérothérapie dans le cancer. *C. R. Acad. des Sc.*, 1895, p. 1.375.
- GUILLLOT et DAUFRESNE. — *Arch. med. chirur. de Normandie*, octobre 1912.
- GRAFF et RANZI. — *Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1912, vol. 25.
- HERICOURT J. et RICHET CH. — De la sérothérapie dans le traitement du cancer. *C. R. Acad. des Sc.*, 1895, p. 567, juillet, décembre.
- HESS. — Guérison d'un cancer utérin après curetage explorateur. *Deutsch med. Woch.*, n^o 22, 29 mai 1913.
- IONESCU P. — Action immunisante de la poudre tumorale chez les rats inoculés avec le sarcome de Jensen. *Bull. du cancer*, juillet 1932.
- KELLOCK TH. H., CHAMBERS H. et RUSS S. — Essai d'immunisation contre les tumeurs malignes chez l'homme. *Bull. du cancer*, novembre 1923, p. 75.
- KEYSSER. — *Zentralblatt für Chirurgie*, n^o 8, 1914.
- KORENTSCHEWSKY. — *Annal. Bull. Institut Pasteur*, 1921, p. 64.
- LAHM W. — Die Biologische Carcinomheilung. *Strahlentherapie*, Berlin, n^o 4, pp. 779-783.
- LAURENCE J., LANOS J., BONNEAU R. — Sur la protéinothérapie spécifique des cancers. *Bull. et Mémoi-*

res de la Soc. de Chir. de Paris, t. XXIII, n° 10, 5 juin 1931, pp. 343-349.

LECLOUX. — Les modalités régressives macro et micro des cancers du goudron de la souris sous l'influence des injections d'acides gras.

LEWIN. — *Thérapie der Gegenw.*, 1913.

LUCKENBEIM. — *Munchen Med. Wochenschr.*, 1913 et 1914.

LUND. — Riférito dalla Munchener Medizinische Wochenschr., n° 44, 1924.

LUMSDEN T. — Vaccine treatment of implanted tumor in the rat. *The Lancet*, Londres, 1927, pp. 1.283-1.285. Analyse de cancer, *Review*.

Chemothérapie by means of vaccine treatment and immunity. *Report of the intern. confér. on cancer*, Londres, 17-20 juillet 1928, pp. 216-220.

— Tumor immunity treatment by autovaccination of implanted mouse carcinoma. *The Lancet*, 1929, p. 814.

MAISIN et STURM. — Contribution à la connaissance de l'immunité cancéreuse hétérologue. *Bull. du Cancer*, juin 1923, p. 84.

MAISIN et VAN UYVER. — Influence d'injections répétées d'extraits de tumeurs du goudron sur l'évolution des tumeurs du goudron chez la souris blanche. *C. R. Soc. Biol.*, n° 11, 1926.

MARTIN H. E. — A case of untreaded basal cell carcinoma of the face which regresses during an attack of erysipelas. *Bull. Memorial Hospital New York et Index Ann. Cancer*, t. IV, 1930, p. 389.

MARTINY M. et PRETET H. — Sur un aspect des éléments spécifiques de l'immunité. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, 3 mai 1930.

MLE P. MENDELEEFF. — Substances actives isolées du sarcome de cobaye in vitro. *C. R. de la Soc. de Biol.*, février 1930.

— Expériences biologiques sur le développement

et l'involution d'un sarcome du cobaye. *Cancer*, Bruxelles, 1930, n° 3, pp. 157-204.

— Les agents actifs et inhibiteurs du sarcome S. 37 de souris. *C. R. S. B., Paris*, 22 mai 1931, n° 16, pp. 241-244.

Nouvelle méthode d'extraction des substances actives et inhibitrices du sarcome S. 37 de souris. *C. R. S. B., Paris*, 22 mai 1931, n° 16, pp. 245-247.

Culture du sarcome de cobaye sous l'influence de quelques substances extraites de cette tumeur in vitro. *C. R. S. B., Paris* 1^{er} mai 1931, n° 13, pp. 1.268-1.270.

— Extraction de la substance active et inhibitrice du sarcome de cobaye in vitro. *C. R. S. B., Paris*, 22 mai 1931, pp. 239-241.

Nouveau procédé d'extraction des substances spécifiques du sarcome de souris « in vitro ». *Soc. de Biologie*, séance du 30 mai 1931.

— Quelques propriétés physico-chimiques des substances actives et inhibitrices du sarcome de souris. *Soc. de Biologie*, séance du 30 mai 1931.

— Culture du sarcome du cobaye sous l'influence de quelques substances extraites de cette tumeur in vitro. *C. R. Soc. de Biologie*, CVI, 1931, p. 1.268.

— Nouvelle méthode d'extraction de substances actives et inhibitrices du sarcome S. 37 de souris. *Soc. Belge de Biologie*, séance du 25 avril 1931.

— Deux immunsérums hétérogènes contre le sarcome de cobaye. *C. R. S. B.*, 8 janvier 1931, n° 36, pp. 867-871.

— Substances activantes et inhibitrices extraites de tumeurs sarcomateuses et de tissus normaux. *Le Cancer*, t. IX, fasc. I-1932.

Etudes sur l'action « in vitro » des cytotoxines obtenues en partant des cellules normales et cancéreuses. *Le Cancer*, t. 10, fasc. I, 1933.

MENDOLA et LORETO. — Osservazioni sullo sviluppo dell'adénocarcinoma dei topini variamente trattati.

XXXIV^e Congrès Italien de Chirurgie, Padoue, octobre 1927, d'après la *Riforma medica*, 28 novembre 1927.

MONTPELLIER J., MME et M. BARTOLI, Docteur CHIAPOND). — Premiers essais de thérapeutique biologique anticancéreuse. *Algérie Médicale*, mai 1933, p. 275.

- Nouveaux essais de tumorothérapie à l'aide d'extraits de tumeur. *Algérie Médicale*, décembre 1933.

MONTPELLIER et BOUQUET. — Métastase osseuse d'un épithélioma latent. *Soc. anat.-pathologique de Paris*, mars 1928.

MORI. — *Riforma Medica*, anno XLII, n° 7, 1926.

Riforma Médica, anno XLIII, n° 7, 1926.

MULLER. — *Munchen Med. Wochenschr.*, 1910.

NATHER K. — Ueber Versuche aktiver Immunisierung Beim Mäusekrebs. *Zeitsch für Krebsforschung*, Berlin 1922, t. XIX, p. 115.

NESFIELD. — *Ind. med. Gaz.*, 1913, n° 8.

NICHOLSON E. — *Deutsch. Zeitschr. für Chir.*, vol. 203-204, fasc. I, pp. 642-653.

ODIER. — Cité par RUBENS DUVAL. In *Thérapeutique Méd.* (Pr. Loeper). t. V, p. 376.

PETIT et MOUCHET. — Sur un cas de lymphadénome à évolution irrégulière. *Revue Française de Médecine et de Chir.*, 1905, n° 41.

PINKUSS et KLONNINGER. — *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1913, n° 42.

PODESTA. — *Tumori* 1931, fasc. II, p. 193.

REDING R. — Le métabolisme du sujet cancéreux est cancérisable. *Bull. du cancer*, 1932, n° 6, p. 399.

Le terrain cancéreux est cancérisable. Masson, éd., Paris, 1932.

RIBBERT. — *Das Karzinom des Menschen*. Bonn. F. Cohen, éd.

RUBENS DUVAL. — Les réactions locales et générales de l'organisme à l'égard du cancer. Rapport du Congrès de Strasbourg, 1923. *Bull. du Cancer*, 1923.

— La réaction de l'organisme contre le cancer et la thérapeutique anticancéreuse. La lutte contre le cancer. *Bull. Trim. de la Ligue Franco-Anglo-Américaine contre le cancer*. 4^e année, n° 13, 1926.

— Considérations sur le traitement général des tumeurs. Essai de protéinothérapie spécifique. *Bull. du cancer*, novembre 1930.

— Aperçu sur les résultats de la protéinothérapie spécifique des cancers. *Bull. du Cancer*, t. XX, n° 3, mars 1931.

— Considérations sur les réactions de l'organisme à l'égard du cancer et la thérapeutique anticancéreuse. *Progrès Méd.*, 4 avril 1931.

— De l'association de la chirurgie et de la protéinothérapie spécifique des cancers. *Bull. et Mémoires de la Soc. des Chirugiens de Paris*, 1931, n° 9.

— La pratique de la protéinothérapie spécifique des tumeurs. *Bull. du cancer*, février 1932.

— Quelques observations de cancers du corps thyroïde traités par la protéinothérapie spécifique. *Bull. du Cancer*, n° 2, p. 215, mars 1932.

— La préparation des globulines des tumeurs en vue de leur utilisation en thérapeutique. *Bull. du Cancer*, 21 novembre 1932.

ROVSING. — Deux conférences intern. pour l'étude du cancer, Paris, 1910.

SAMPSON HANDLEY. — A lecture on the natural cure of cancer. *British Med. Journal*, 10 mars 1909.

SCHUBERT. — *Monats. für Geburtshülfe und Gynäk.*, octobre 1914, vol. 40.

SEELIGMANN. — *Wien. Klin. Rundschau*, 1913, p. 43.

STAMMLER. — *Verhand der Deutsch Geselch. für Chir.*, 1913, vol. I.

THEILABER A. — La guérison spontanée du cancer. *Deutsche Med. Woch.*, n° 26, juin 1912.

Die biologische Behandlung des Karzinoms. *Munch. Med. Woch.*, 1^{re} juillet 1927, n° 26, p. 1.887.

THIES O. — *Zeitsch fur Krebs forsch.*, p. 338, 1929.

THOMAS J. — Le mode d'action des vaccins antinéoplasiques. *Les Néo.*, 2, 1923, p. 52.

— Des injections d'autolysats cancéreux dans le traitement des cancers. *C. R. Acad. d. Sc.*, 184, 1.592-1.594, 20 juin 1927.

— Le iniezione di antolizzati cancerosi nella cura del cancro. *Rassegna internaz. di clin. e terap.*, 8, 786, nov. 1927.

— Le traitement du cancer par les injections d'autolysatse cancéreux. *Revue Prat. d. mal. des pays chauds*, 8, pp. 64-68, fév. 1928.

— Des injections d'autolysats cancéreux dans le traitement des cancers. *C. R. Acad. d. Sc.*, 191, pp. 1.164-1.166, 8 déc. 1930.

TIZZONI, CENTANNI et DE ANGELIS. — *Riforma Medica*, 1925, n° 42.

TIZZONI et DE ANGELIS. — *Mémorie R. Accademia Nazionale dei Lincei*, 1927, vol. II.

Sopra alcune cause che possono indebolire o distruggere il potere immunisante del nostro vaccino anticanceroso fenolato. *Annali d'Igigiene*, Rome, 1930, n° 12, pp. 879-903 et n° 1, pp. 9-15.

— Intorno ad alcune esperienze di vaccinazione crociata nei tumori maligni. *Annali d'Igigiene*, Rome, 1928, n° 3, pp. 185-195.

WERNER R. — Neber die neuen biologischen und chemio therapeutischen Behandlungsmethoden des Krebses. *Strahlentherapie*, Berlin, 1923, vol. 15, p. 843.

WERNER R. — Analysé et cité par Tiffeneau in *Thérapeutique médicale du cancer*. *Monde Médical*, 1, 15 juin 1932.

WOOD F. C. — Tumeurs animales comme réactifs thérapeutiques. Intern. Contrib. to the Study of cancer in hon. of James Ewing. *Ann. of Surge Philadelphie*, janvier 1931.

Vu :

Le Président de Thèse,

POUJOL.

Vu :

Le Doyen,

LEBLANC.

Vu et Permis d'Imprimer.

Alger, le 12 Décembre 1933.

LE RECTEUR.

Pour le Recteur,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

Signé : L. GERNET.

